

Общая характеристика лекарственного средства

1. Наименование лекарственного препарата

Дифлюзол[®], капсулы по 150 мг

2. Качественный и количественный состав

действующее вещество: флуконазол

1 капсула содержит флуконазола, в пересчете на 100 % вещество 150 мг;

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. Лекарственная форма

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус бирюзового цвета, крышка зеленого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета, без запаха.

4. Клиническая информация

4.1. Терапевтические показания

Дифлюзол[®] показан при следующих грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

Лечение следующих заболеваний у взрослых:

- Криптококковый менингит (см. раздел 4.4)
- Кокцидиоидомикоз (см. раздел 4.4)
- Инвазивный кандидоз
- Кандидоз слизистых оболочек, в том числе орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз
- Хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с применением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно
- Вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий (когда местная терапия не применима)
- Кандидозный баланит (когда местная терапия не применима)
- Дерматомикозы, в том числе дерматофитии стоп, дерматофитии туловища, паховой дерматофитии, разноцветного лишая и кожных кандидозных инфекций (когда показано системное лечение)
- Дерматофития ногтей (*онихомикоз*), когда лечение другими препаратами неприемлемо

Профилактика следующих заболеваний у взрослых:

- Рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов
- Рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ - инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов
- Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год)
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (пациенты с гемобластомами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. раздел 5.1)).

Дети.

Применять препарат в форме капсул данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно является возможным в возрасте от 5 лет.

Дифлюзол применять детям для лечения кандидозов слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов

со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. раздел 4.4).

Терапию препаратом Дифлюзол можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему использованию противогрибковых препаратов.

4.2. Способ применения и дозы

Подбор дозы осуществляется в зависимости от типа и степени тяжести грибковой инфекции. Лечение тех видов инфекций, которые требуют применения многократных доз, следует продолжать до тех пор, пока клинические показатели или лабораторные тесты не будут свидетельствовать о том, что активная грибковая инфекция купирована. Недостаточный курс лечения может привести к рецидиву активной инфекции.

Применение у взрослых

Показания		Режим дозирования	Продолжительность лечения
Криптококкоз	- лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день, последующая доза - 200 - 400 мг один раз в сутки	Обычно не менее 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	- поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов	200 мг один раз в день	В течение неограниченного периода времени в дозе 200 мг в день.
Кокцидиоидомикоз		200 - 400 мг один раз в день	В течение 11 - 24 месяцев или длительнее, в зависимости от состояния пациента. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в день.

Инвазивный кандидоз		нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза – 400 мг один раз в сутки	Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии - 2 недели после получения первого отрицательного результата на присутствие кандидемии в крови пациента и полного исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Лечение кандидоза слизистой оболочки	- орофарингеальный кандидоз	Нагрузочная доза: 200 - 400 мг в 1-й день Поддерживающая доза: 100 - 200 мг один раз в день	В течение 7 – 21 дней (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.
	- кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200 - 400 мг в 1-й день Поддерживающая доза: 100 - 200 мг один раз в день	В течение 14 - 30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.
	- кандидурия	200 - 400 мг один раз в день	В течение 7 - 21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.
	- хронический атрофический кандидоз	50 мг один раз в день	В течение 14 дней.
	- хронический кожно-слизистый кандидоз	50 мг -100 мг один раз в день	До 28 дней. В зависимости от степени тяжести инфекции или сопутствующего нарушения иммунной функции и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.

Профилактика рецидивов кандидоза слизистой оболочки у ВИЧ - инфицированных пациентов с высоким риском рецидива	- орофарингеальный кандидоз	100 - 200 мг один раз в день или 200 мг 3 раза в неделю	В течение периода времени, установленного лечащим врачом у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.
	- кандидоз пищевода	100 - 200 мг один раз в день или 200 мг 3 раза в неделю	В течение периода времени, установленного лечащим врачом у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.
Генитальный кандидоз	- острый вагинальный кандидоз	150 мг	Однократно
	- кандидозный баланит		
	- лечение и профилактика рецидивирующего вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год)	150 мг каждые трети дня, в общей сложности 3 дозы (в 1-ый, 4-ый и 7-ой день), затем поддерживающая доза - 150 мг один раз в неделю	В течение 6 месяцев.
Дерматомикоз	- дерматофития стоп, дерматофития туловища, дерматофития паха, кандидозы	150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день	2 - 4 недели, но для лечения дерматофитии стоп может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель.
	- разноцветный лишай	300 - 400 мг один раз в неделю	1 - 3 недели.
		50 мг один раз в день	2 - 4 недели.
	- дерматофития ногтей (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Лечение следует продолжать до тех пор, пока инфицированный ноготь не будет заменен (не вырастет неинфицированный ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц

			и в зависимости от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногти остаются деформированными.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией		200 - 400 мг один раз в день	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого возникновения нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм ³ .

Особые группы пациентов

Применение у детей

Применять препарат в форме капсул данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно является возможным в возрасте от 5 лет.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, продолжительность лечения зависит от клинического и микологического ответа.

Дифлюзол® применяют 1 раз в сутки.

Дозировка препарата для детей с нарушением функций почек см. «Пациенты с нарушением функции почек».

Фармакокинетика флуконазола у детей популяции с почечной недостаточностью не изучалась.

Дети (от 5 лет до 11 лет)

Показания	Режим дозирования	Рекомендации
Кандидоз слизистой оболочки	Нагрузочная доза: 6 мг/кг Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в день	Нагрузочную дозу можно применять в первый день для более быстрого достижения равновесной концентрации.
Инвазивный кандидоз Криптококковый менингит	6 - 12 мг/кг один раз в день	В зависимости от степени тяжести заболевания.
Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с	6 мг/кг один раз в день	В зависимости от степени тяжести заболевания.

высоким риском его развития		
Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом	3 - 12 мг/кг один раз в день	В зависимости от выраженности и длительности индуцированной нейтропении (см. <u>Применение у взрослых</u>).

Подростки (от 12 до 17 лет)

В зависимости от веса и полового развития, врач оценивает, какая поза (взрослая или детская) является наиболее подходящей. Клинические данные показывают, что у детей клиренс флуконазола выше, чем у взрослых. Доза 100, 200 и 400 мг у взрослых соответствует дозе 3, 6 и 12 мг/кг у детей для получения сопоставимого системного действия.

Безопасность и эффективность при генитальном кандидозе у детей не установлена. Данные по безопасности для других педиатрических показаний описаны в разделе 4.8. Если существует необходимость применения препарата подросткам (возрастом от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Дозировку следует скорректировать, исходя из состояния функции почек (см. подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного действующего вещества. При однократном приеме изменения дозы не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует ввести начальную дозу от 50 мг до 400 мг (на основании рекомендуемой суточной дозы согласно показанию). После чего суточную дозу (в зависимости от показания), принимаемую после начальной нагрузочной дозы устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (без гемодиализа)	50%
Гемодиализ	100% после каждого гемодиализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа. В дни, когда нет диализа, пациенты должны получать уменьшенную дозу в соответствии с их клиренсом креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничены, поэтому у таких пациентов данный препарат следует применять с осторожностью (см. разделы 4.4 и 4.8).

Способ применения

Капсулы следует глотать целиком. Прием препарата не зависит от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любым из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые

удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитий у детей, флуконазол не превышает гризевульфин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по поводу режима дозирования для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по поводу режима дозирования для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, приводит к недостаточности надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизолоном, описана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Воздействие флуконазола на другие лекарственные средства».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение касательно развития более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, которые влияют на интервал QT.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QTc и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует

интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

Дерматологические реакции. Во время применения флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, которую можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезной сыпи или мультиформной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, которые одновременно применяют флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе меньше 400 мг в день.

Кандидоз. Исследования показали рост распространенности инфекций, вызванных другими видами *Candida*, кроме *C. albicans*. Они часто являются естественно устойчивыми (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют пониженную чувствительность к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут нуждаться в альтернативной противогрибковой терапии после неудачного лечения. Следовательно, врачам, назначающим средство, рекомендуется учитывать распространенность стойкости разных видов *Candida* к флуконазолу.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Цизаприд: сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Исследования продемонстрировали, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в день и 20 мг цизаприда 4 раза в день приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и к удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc у пациентов, которые принимали азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозах 200 мг в день не было выявлено удлинения интервала QTc. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в день продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в день или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в день

одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и редко – к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может привести к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и редко привести к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапному сердечному летальному исходу. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Галофантрин: флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), и, как следствие, к внезапному сердечному летальному исходу. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследования взаимодействия продемонстрировали, что одновременное употребление пищи, циметидин, антациды или дальнейшее облучение всего тела для пересадки костного мозга, не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращало период полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, которые применяют рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол является ингибитором CYP2C19. В придачу к наблюдаемым/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор CYP2C19, 2C9, 3A4) увеличивает экспозицию активного фрагмента аброцитиниба на 155%. При одновременном назначении с флуконазолом, необходима коррекция дозы аброцитиниба в соответствии с

информацией в инструкции по применению аброцитиниба.

Альфентанил: во время одновременного применения альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC_{10} , возможно из-за ингибирования CYP3A4. Может быть необходима коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам со сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты. Может быть необходима коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаололам: назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/день и 0,25 мг триаололама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаололама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триаололама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует снизить и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациента.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может быть необходима коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируется ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендован тщательный мониторинг относительно развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг в день) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может быть необходимым снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола

приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Исследования продемонстрировали, что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может быть необходимой коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются СYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются СYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и риск токсичности. Если невозможно избежать комбинации препаратов, следует снизить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в день (2 капсулы) с целью удлинения применения ингибитора и обеспечить постоянный клинический мониторинг.

Олапариб: умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменные концентрации олапариба; их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапариба ограничивают 200 мг дозами дважды в день

Иммуносупрессоры (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус).

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/день и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/день наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: хотя исследования *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови из-за угнетения СYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом СYP3A4 и Р-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректирования дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за угнетения метаболизма такролимуса ферментом СYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Дуразидон: умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать

концентрацию луразидона в плазме. При необходимости одновременного применения этих препаратов, целесообразно уменьшить дозу луразидона.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: при одновременном применении с флуконазолом C_{\max} и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81% соответственно в сравнении с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C_{\max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82% соответственно в сравнении с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендовано периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может быть необходима коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{\min} на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечных желез, которая возникла после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые на протяжении длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечных желез после прекращения применения флуконазола.

Рифабутин: флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{\max} саквинавира приблизительно на 50% и 55% соответственно из-за угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и из-за ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может быть необходима коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпроамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответственным образом понижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин: в исследованиях взаимодействия препаратов применение флуконазола по 200 мг на протяжении 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. За пациентами, которые применяют теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина

по другим причинам, следует установить наблюдение по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Тофацитиниб: влияние тофацитиниба возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и мощному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг раз в день в комбинациях с этими препаратами.

Толваптан: воздействие толваптана, на частоту возникновения побочных реакций, значительно увеличивается (200% в AUC; 80% в C_{max}) при совместном применении толваптана, как субстрата CYP3A4, с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4, у пациентов со значительным снижением диуреза, обезвоживанием, острой почечной недостаточностью. В случае одновременного назначения следует уменьшить дозу толваптана согласно указаниям в инструкции по медицинскому применению и регулярно проверять состояние пациента на наличие каких-либо побочных реакций, связанных с толваптаном.

Алкалоиды барвинка: хотя соответствующие исследования не проводились, флуконазол, вероятно, из-за ингибирования CYP3A4 может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

Витамин А: сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумора головного мозга; данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов на протяжении 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов на протяжении 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, потом по 200 мг каждые 24 часа на протяжении 4 день) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC_τ вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдение по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина приблизительно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен приблизительно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать касательно развития побочных явлений, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: в исследованиях по оценке влияния азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно, никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не было выявлено.

Пероральные контрацептивы: при применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в день наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела – на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных

дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор: сопутствующее применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в день.

Амиодарон: сопутствующее введение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению QT. Следует проявлять осторожность, если необходимо использовать флуконазол и амиодарон, особенно при высокой дозе флуконазола (800 мг).

Гидрохлоротиазид: в исследовании фармакокинетического взаимодействия, совместное введение гидрохлоротиазида с несколькими дозами флуконазола, увеличивало концентрацию флуконазола в плазме у здоровых добровольцев на 40%.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Данные о нескольких тысячах беременных женщин, получавших лечение флуконазолом в кумулятивной дозе ≤ 150 мг в первом триместре, демонстрируют отсутствие роста общего риска пороков развития плода. В одном большом наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышенным риском пороков развития скелетно-мышечной системы, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщиной, получавших азолы местного действия, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ: 1,05–1,58) для дозы флуконазола 150 мг перорально и 1,98 (95% ДИ: 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Исследования показали повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра.

Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брадифрению, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего темечка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400 – 800 мг/день) в течение, по крайней мере, трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не установлена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Планировать беременность следует не ранее чем через 1 неделю (что соответствует 5-6 периодам полувыведения) после однократного приема или после полного прекращения курса лечения препаратом. Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, которые потенциально угрожают жизни.

Кормление грудью.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации подобной уровню в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, составляющей 150 мг. Грудное вскармливание не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка и клиническую потребность матери в лекарственном средстве, а также потенциальные побочные эффекты препарата или основного

заболевания матери для ребенка.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и крыс.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата Дифлюзол на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог во время применения флуконазола. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В связи с лечением флуконазолом сообщалось о медикаментозной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) (см. раздел «Особенности применения»).

Чаще всего ($>1/10$) сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Редко: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства.

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Психические нарушения.

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы.

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Нечасто: вертиго.

Со стороны сердца.

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Гепатобилиарные расстройства.

Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы.

Нечасто: холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

Со стороны кожи и подкожной ткани.

Часто: сыпь.

Нечасто: зуд, медикаментозный дерматит, крапивница, повышенное потоотделение.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

Неизвестно: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Нечасто: миалгия.

Общие расстройства и реакции в месте введения.

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети.

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований при участии детей сопоставимы с такими у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

4.9 Передозировка

Сообщали о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидальном поведении.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и в случае необходимости - промыть желудок.

Флуконазол в значительной степени экскретируется с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты для системного применения. Триазола производные. Флуконазол. Код АТХ: J02A C01.

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковый препарат класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювания, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин

репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200 – 400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследование взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*.

В исследованиях *in vitro* флуконазол проявляет противогрибковую активность в отношении распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и значение эпидемиологического отсечения (ЕСOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*.

Флуконазол также проявлял *in vitro* активность в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемичных плесневых грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между АУС и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между АУС или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени – кандидемии. Аналогично лечению инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), менее удовлетворительно.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую МИК против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике.

У обычно чувствительных к флуконазолу видов *Candida* наиболее часто встречающимся механизмом формирования резистентности являются целевые ферменты, действующие на азольные соединения, которые отвечают за биосинтез эргостерола. Резистентность может развиваться в результате мутации, повышенной выработки фермента, механизмов эффлюкса лекарственного вещества или формирования метаболических путей.

Были сообщения о суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто имеют изначально пониженную чувствительность (*C. glabrata*) или устойчивость к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии. Для некоторых видов *Candida*, обладающих природной резистентностью к флуконазолу, таких как *C. krusei*, или недавно появившихся, таких как *C. auris*, механизмы резистентности полностью не ясны.

Контрольные точки EUCAST

На основании анализа фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клинического ответа EUCAST-AFST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам – Подкомитет по тестированию чувствительности к противогрибковым препаратам) определил пограничные значения флуконазола для видов *Candida* (документ «EUCAST Fluconazole rational document (2020)» - редакция 3); Европейский комитет по

определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам, противогрибковые препараты, таблицы с пограничными значениями для интерпретации МИК, редакция 10.0, действительна с 04.02.2020 г. Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже.

Противогрибковый препарат	Контрольные точки, связанные с определенным видом S _≤ /R _{>}						Границы чувствительности, которые не зависят от вида ^A S _≤ /R _{>} в мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	–	2/4	2/4	2/4

S – чувствительный; R – резистентный.

A – границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организма, который не имеет специфического пограничного значения.

Прочерк – не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

* – Все штаммы *C. glabrata* относятся к I категории. Значения МИК для *C. glabrata* более 16 мг/л следует интерпретировать как значения резистентности. Категория чувствительности (≤0,001 мг/л) представлена только для предотвращения ошибочного отнесения штаммов «I» к штаммам «S». I – чувствительный, повышенное воздействие: микроорганизм классифицируется как «чувствительный, повышенное воздействие», когда имеется высокая вероятность успешности лечения, поскольку воздействие вещества повышено в результате коррекции его режима дозирования или его концентрации в месте инфекции.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

Абсорбция

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при внутривенном введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5 – 1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Уровень равновесной концентрации, равный 90% достигается к 4-5 дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Прием нагрузочной дозы, превышающей обычную суточную дозу в два раза, в 1-й день позволяет достичь равновесной концентрации 90% ко 2-му дню.

Распределение

Объем распределения примерно равен общему содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11 – 12%).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У

пациентов, больных грибковым менингитом, уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составила 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7 день лечения составила 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г у здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором фермента CYP2C19.

Выведение

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

Длительный период полувыведения из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

Фармакокинетика во время лактации

У лактирующих женщин, временно или постоянно прекративших вскармливание своих детей грудью, оценивались концентрации флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг. Флуконазол обнаруживался в грудном молоке в концентрациях, составлявшей в среднем примерно 98% от концентрации в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л через 5,2 часа после приема дозы. Расчетная суточная доза флуконазола, получаемая из грудного молока (при условии среднего объема потребления молока 150 мл/кг/сутки), в зависимости от средней пиковой концентрации в молоке, составляет 0,39 мг/кг/сутки, что составляет примерно 40% от рекомендуемой дозы для новорожденных (возрастом <2 недель) или 13% от рекомендованной дозы для младенцев при кандидозе слизистой оболочки.

Педиатрическая популяция

Были проанализированы фармакокинетические показатели 113 детей, участвовавших в 5 исследованиях: 2 исследования с применением однократной дозы, 2 исследования с использованием многократных доз и исследование с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования было невозможно интерпретировать из-за изменения способа применения в процессе исследования. Дополнительные данные были получены в результате применения исследуемого препарата в индивидуальном порядке.

После приема 2–8 мг/кг флуконазола детьми в возрасте от 9 месяцев до 15 лет их показатель AUC составил 38 мкг·ч/мл на 1 мг/кг дозированных форм. После приема многократных доз средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы колебалась между 15 и 18 часами, а объем распределения составил примерно 880 мл/кг. После однократного приема препарата наблюдался более длительный период полувыведения из плазмы, который составлял приблизительно 24 часа. Эти данные можно сравнить с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после его однократного введения в объеме 3 мг/кг внутривенно детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у данной возрастной группы составил примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен исследованиями фармакокинетики для недоношенных новорожденных. Средний возраст пациентов на момент применения первой дозы составлял 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес при рождении – 0,9 кг (диапазон от 0,75 до 1,10 кг) среди 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 28 недель. Семь пациентов прошли полный курс лечения согласно протоколу; каждые 72 часа им вводили внутривенно флуконазол в дозе 6 мг/кг, в общей сложности не более пяти доз. Средний период полувыведения (часов) составлял 74 (диапазон 44–185) в 1-й день, а затем сократился в среднем до 53 (диапазон 30–131) на 7-й день и до 47 (диапазон 27–68) на 13-й день. Площадь под фармакокинетической кривой (мкг × ч/мл) составляла 271 (диапазон 173–385) в 1-й день, затем увеличилась в среднем до 490 (диапазон 292–734) на 7-й день и сократилась в среднем до 360 (диапазон 167–566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070–1470) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 (диапазон 510–2130) на 7-й день и до 1328 (диапазон 1040–1680) на 13-й день.

Пациенты пожилого возраста

Было проведено фармакокинетическое исследование с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые принимали перорально однократную дозу флуконазола 50 мг. Десять из них одновременно принимали диуретики. Через 1,3 часа после принятия дозы значение C_{max} составило 1,54 мкг/мл. Среднее значение AUC составило 76,4 ч/мл ± 20,3 мкг×ч/мл, а средняя продолжительность терминального периода полувыведения - 46,2 часа. Данные параметры фармакокинетики выше аналогичных значений для здоровых молодых добровольцев мужского пола.

Сопутствующий прием диуретиков существенно не повлиял на изменение значений AUC и C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент неизмененного лекарственного препарата в моче (0–24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов были в целом ниже, чем аналогичные показатели у более молодых добровольцев. Таким образом, изменение распределения флуконазола у пожилых людей, по-видимому, связано со сниженными характеристиками функции почек в этой группе.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при экспозициях, значимо превышавших экспозиции у человека, что свидетельствует о несущественном значении этих эффектов для клинического применения.

Канцерогенез

В исследованиях на мышах и крысах, которые в течение 24 месяцев получали пероральные дозы по 2,5; 5 или 10 мг/кг/сутки (что примерно в 2–7 раз выше рекомендуемой дозы для человека), флуконазол не выявил канцерогенного потенциала. Самцы крыс, получавшие 5 и 10 мг/кг/сут., имели повышенную частоту возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, давал отрицательные результаты в тестах на мутагенность у 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и в клетках лимфомы L5178Y у мышей. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки мышинного костного мозга после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не повлиял на фертильность самцов и самок, которые получали препарат перорально в суточной дозе 5, 10 или 20 мг/кг или парентерально в дозе 5, 25 или 75 мг/кг.

При дозировке 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось; при дозировке 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались анатомические мутации плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в образовании костного вещества. При дозировке от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба, аномальное черепно-лицевое окостенение.

При пероральном введении дозы 20 мг/кг происходила небольшая задержка в наступлении родов, а при внутривенном введении доз по 20 мг/кг и 40 мг/кг у некоторых самок наблюдалась дистоция и увеличение продолжительности родов. Нарушения родовой деятельности отражались в незначительном увеличении количества мертворожденных детенышей и снижении выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды связано со свойственным данному виду снижением уровня эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. У женщин, которые проходили лечение флуконазолом, подобных гормональных изменений не наблюдалось (см. раздел 5.1).

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А).

состав оболочки капсулы: желатин, патентованный синий V (E 131), хинолиновый желтый (E 104), титана диоксид (E 171).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы по 150 мг № 1 в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой с печатью лакированной, 1 блистер в пачке.

6.6 Категория отпуска

По рецепту.

7. Держатель регистрационного удостоверения

ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

тел/факс: +38-044-490-75-22

E-mail: office@arterium.ua

8. Номер регистрационного удостоверения

№18557

9. Дата перерегистрации лекарственного средства

23.05.2019

10. Дата пересмотра текста