

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Наименование лекарственного препарата: ДИФЛЮКАН / DIFLUCAN

Международное непатентованное наименование: ФЛУКОНАЗОЛ / FLUCONAZOLE

2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула препарата содержит 50 мг флуконазола.

Вспомогательное вещество с известным действием: каждая капсула препарата содержит 49,707 мг лактозы моногидрата

Список вспомогательных компонентов представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы 50 мг: твердые непрозрачные желатиновые капсулы 4 размера с крышечкой бирюзового цвета и белым корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-50» черного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Применение Дифлюкан 50 мг показано при перечисленных ниже грибковых инфекциях (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Дифлюкан 50 мг показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»);
- кокцидиоидомикоза (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»);
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза полости рта (связанного с ношением зубных протезов) при недостаточной эффективности гигиены полости рта или местного лечения;
- острого или рецидивирующего вагинального кандидоза, когда местная терапия не является подходящей;
- кандидозного баланита, когда местная терапия не является подходящей;
- дерматомикозов, в том числе *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кандидозных инфекций кожи при необходимости проведения системной терапии;
- *tinea unguium* (онихомикоз) в случае, когда назначение других лекарственных средств не приемлемо.

Дифлюкан 50 мг показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов;

- рецидивов орофарингеального кандидоза или кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (например, у пациентов с гемобластозами, проходящих химиотерапию, или пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»)).

Применение Дифлюкана 50 мг для лечения доношенных новорожденных, младенцев, детей ясельного и младшего школьного возраста, а также подростков в возрасте от 0 до 17 лет:

Применять препарат в форме капсул данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу. Дифлюкан 50 мг не предназначен для назначения детям до 6 лет в связи с особенностями лекарственной формы.

Дифлюкан 50 мг применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов. Дифлюкан 50 мг можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того, как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антиинфекционную терапию.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза флуконазола зависит от природы и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву грибковой инфекции.

Взрослые пациенты



<u>Показания</u>		<u>Режим дозирования</u>	<u>Продолжительность лечения</u>
Криптококкоз	– Лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза: 400 мг в 1-е сутки Поддерживающая доза: 200–400 мг один раз в сутки	Как правило, по крайней мере, 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 развития рецидивов.	200 мг один раз в сутки	В течение неограниченного периода времени в дозе 200 мг в сутки.
Кокцидиомикоз		200 – 400 мг один раз в сутки	11–24 месяцев или больше, в зависимости от реакции пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки.
Инвазивный кандидоз		Нагрузочная доза: 800 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 400 мг один раз в сутки	В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Лечение кандидоза слизистых оболочек	– Орофарингеальный кандидоз	Нагрузочная доза: 200 – 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100 – 200 мг один раз в сутки.	7–21 дней (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200 – 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100 – 200 мг один раз в сутки.	14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.

2309 - 2017

	– Кандидурия	200 – 400 мг один раз в сутки	7–21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Хронический атрофический кандидоз	50 мг один раз в сутки	14 дней
	– Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50 – 100 мг один раз в сутки	До 28 дней, но длительность лечения может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при нарушении функции иммунной системы.
Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов	– Орофарингеальный кандидоз	100 – 200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
	– Кандидоз пищевода	100 – 200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
Генитальный кандидоз	– Острый вагинальный кандидоз – Кандидозный баланит	150 мг	Однократно
	– Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год).	150 мг один раз через три дня — всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе 150 мг один раз в неделю	Поддерживающая доза: 6 месяцев.
Дерматомикоз	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - кандидозная инфекция	150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день	2 – 4 недели, но для лечения <i>tinea pedis</i> может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель.
	- <i>tinea versicolor</i>	300–400 мг один раз в неделю	1 – 3 недели
		50 мг один раз в день	2 – 4 недели

2309 - 2017

	– <i>tinea unguium</i> (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Курс лечения следует продолжать до полной замены инфицированного ногтя (пока не отрастет здоровый 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 зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластинки остаются деформированными.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией		200 – 400 мг один раз в сутки.	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм ³ .

Особые группы пациентовПациенты пожилого возраста

Дозу препарата следует скорректировать, исходя из состояния функции почек (см. подраздел «Нарушение функции почек»).

Нарушение функции почек

Дифлюкан выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола начальная доза должна составлять от 50 мг до 400 мг, в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточная доза препарата определяется (в зависимости от показаний) в соответствии с нижеследующей таблицей:

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

Пациентам, находящимся на гемодиализе, необходимо после каждого сеанса принимать препарат в 100% рекомендуемой дозе. В дни свободные от гемодиализа пациентам следует принимать меньшую дозу препарата, зависящую от величины клиренса креатинина.

2309 - 2017

Нарушение функции печени

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг/сут.

Как и в случае лечения соответствующих инфекций у взрослых, длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологических исследований. Дифлюкан 50 мг применяют ежедневно один раз в сутки.

Информация по детям с нарушением функции почек приведена в подразделе «Нарушение функции почек». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились.

Дети от 6 до 11 лет:

Показание	Режим дозирования	Рекомендации
– Кандидоз слизистых оболочек	Нагрузочная доза: 6 мг/кг Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в сутки	Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять нагрузочную дозу.
– Инвазивный кандидоз – Криптококковый менингит	Доза: 6 – 12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
– Поддерживающая терапия в целях профилактики рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов	Доза: 6 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
– Профилактика кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов	Доза: 3 – 12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в разделе «Взрослые»)

Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет):

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является наиболее оптимальной для пациента. Клинические данные свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению с взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг у взрослых и доз 3, 6 и 12 мг/кг у детей приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные по безопасности применения препарата по другим показаниям у детей приведены в разделе 4.8 «Нежелательные реакции». При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), доза должна быть та же, что и для взрослых.

Флуконазол может назначаться внутрь (капсулы, порошок для приготовления суспензии и сиропа) или внутривенно (раствор для инфузии), способ применения зависит от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на пероральный прием или наоборот не требуется менять суточную дозу препарата.

В зависимости от возраста, массы тела и дозирования врачу следует назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозу препарата. Препарат в форме капсул не пригоден для применения у новорожденных и маленьких детей. Существуют жидкие лекарственные формы флуконазола для приема внутрь, которые подходят для данной возрастной группы пациентов.

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу, азольным веществам, близким к нему по химической структуре, или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, указанных в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

По данным исследования лекарственного взаимодействия с многократным приемом препаратов одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и выше противопоказано. Пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, и эритромицин (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Tinea capitis

По данным исследования применения флуконазола для лечения *tinea capitis* у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил <20%. Поэтому Дифлюкан 50 мг не следует применять для лечения *tinea capitis*.

Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как *паракокцидиомикоз*, *кожно-лимфатический споротрихоз* и *гистоплазмоз*, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять Дифлюкан 50 мг (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Недостаточность надпочечников, связанная с сопутствующим лечением преднизолоном: см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия».

Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени следует с осторожностью применять Дифлюкан 50 мг.

В редких случаях применение флуконазола может сопровождаться развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. Риск развития подобных реакций увеличивается при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, корреляции между состоянием пациента и суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол удлиняет интервал QT путем ингибирования тока выпрямляющего калиевого канала (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызываемое другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных средств, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии.

Дифлюкан 50 мг следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных средств, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем,

одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции по типу синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS-синдром). Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной / системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных высыпаний или мультиформной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих Дифлюкан 50 мг и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах <400 мг в сутки (см. разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Кандидоз

Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызванных разными видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют снижение чувствительности к флуконазолу (*C. glabrata*). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Вспомогательные вещества

Капсулы препарата Дифлюкан 50 мг содержат лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, общая недостаточность лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Каждая капсула препарата Дифлюкан содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть содержание натрия не существенно.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных средств:

Цизаприд: У пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному повышению концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Терфенадин: В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные средства из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сут и 800 мг/сут было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Сочетанное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: Совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Пимозид: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Хинидин: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Эритромицин: Одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной

смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных средств:

Галофантрин: Флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови за счет угнетающего действия на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами требует осторожности:

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами требует осторожности и коррекции дозы:

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Рифампицин: Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25%-ному уменьшению AUC и 20%-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Гидрохлортиазид: В фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавших флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозу флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Кроме того, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных / установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. Следовательно, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно контролировать состояние пациентов. В

связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4 - 5 суток после окончания лечения (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Аброцитиниб: Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, 2C9, 3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155%. При одновременном применении аброцитиниба с флуконазолом следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его инструкции по медицинскому применению.

Алфентанил: У здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC₁₀ алфентанила (вероятно за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется определять в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина / нортриптилина.

Амфотерицин В: При одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты: В период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о развитии кровотечений (образовании гематом, носовом кровотечении, желудочно-кишечном кровотечении, гематурии и мелене), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых средств из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда или индандион совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. При необходимости следует откорректировать дозу антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам и триаололам: После перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триаололама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триаололама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаололама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триаололама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы последних и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30%, что, в свою очередь, может сопровождаться развитием токсических эффектов карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации в крови и степени выраженности терапевтического эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4. Флуконазол способен повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб: При одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться 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, принимая во внимание возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: Сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP3A4 (таких как аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP2C9 (таких как флувастатин) (сниженный метаболизм статинов в печени), повышает риск (в зависимости от дозы) развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. При выраженном повышении уровня креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии / рабдомиолиза следует прекратить прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Могут потребоваться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для статинов.

Ибрутиниб: Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрации ибрутиниба в плазме крови и могут повышать риск токсичности. Если невозможно избежать одновременного применения препаратов, необходимо снижать дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (по две капсулы) на время применения ингибитора, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса): Одновременное применение с ивакафтором - модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) — в 1,9 раза. Снижение дозы ивакафтора (в качестве

2309 - 2017

монотерапии или в комбинации с другими препаратами) необходимо в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами).

Олапариб: Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию олапариба в плазме крови; одновременный прием не рекомендуется. Если невозможно избежать комбинации, необходимо ограничить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сут) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус: Флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении путем ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса для приема внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

Лозартан: Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон: Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в общей характеристике лекарственного препарата для луразидона.

Метадон: Флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС): При одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81% соответственно по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогичным образом, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг) C_{max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин: Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC₂₄ и C_{min} фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных средств следует осуществлять мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после 3-месячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин: Флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: Флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира приблизительно на 50% и 55%, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не проводились, поэтому оно может носить еще более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теofilлин: В плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18%. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах или имеющим повышенный риск развития токсичных проявлений теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

Тофацитиниб: Экспозиция тофацитиниба увеличивается, когда тофацитиниб применяется совместно с лекарственными препаратами, являющимися умеренными ингибиторами CYP3A4 и сильными ингибиторами CYP2C19 (например, флуконазол). Следовательно, рекомендуется

понижать дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Толваптан: Экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200%; $C_{\max}$ на 80%), когда толваптан, который является субстратом изофермента CYP3A4, применяется совместно с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4, что приводит к значительному повышению риска развития нежелательных эффектов, в частности полиурии, дегидратации и острой почечной недостаточности. В случае одновременного применения с флуконазолом следует снизить дозу толваптана и соблюдать осторожность.

Алкалоиды барвинка: Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен повышать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и, таким образом, приводить к развитию нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

Витамин А: Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которые разрешились после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности развития нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): Одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению $C_{\max}$ и AUC вориконазола в среднем на 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 данного эффекта. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных явлений, связанных с применением вориконазола.

Зидовудин: При пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45% и повышает $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 и 74%, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128%. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных средств, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

Азитромицин: Для установления влияния однократного приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его разовом применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

Пероральные контрацептивы: Было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40% и 24%, соответственно.

Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных средств.

4.6. Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом

Перед началом лечения пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Прежде чем забеременеть, рекомендуется выдержать период вымывания продолжительностью около 1 недели (что соответствует 5–6 периодам полувыведения) после применения одной дозы (см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

При более длительных курсах лечения можно рассмотреть необходимость использования подходящих методов контрацепции для женщин, способных к деторождению, в течение всего периода лечения и 1 недели после приема последней дозы.

Беременность

Ретроспективные эпидемиологические исследования установили повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом и/или втором триместре, по сравнению с женщинами, не получавшими флуконазол или получавшими топические препараты группы азолов в течение того же периода.

Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг в первом триместре, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими препараты группы азолов для местного применения, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ 1,05–1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Доступные эпидемиологические исследования пороков развития сердца при применении флуконазола во время беременности дают противоречивые результаты. Однако метаанализ данных из 5 наблюдательных исследований, включавших несколько тысяч беременных женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности, выявил, что риск развития пороков сердца у детей этих женщин в 1,8–2 раза выше, чем у детей, матери которых не получали флуконазол и (или) получали топические препараты группы азолов.

В сообщениях о случаях наблюдается закономерность, выражающаяся в появлении врожденных дефектов у младенцев, матери которых получали флуконазол в высоких дозах (от 400 до 800 мг/сутки) во время беременности в течение 3 месяцев или более для лечения кокцидиоидомикоза. Врожденные дефекты, наблюдаемые у этих младенцев, включают брахицефалию, дисплазию ушных раковин, гигантский передний родничок, искривление бедренной кости и плечелучевой синостоз. Причинно-следственная связь между применением флуконазола и этими врожденными дефектами не определена.

Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или проводить длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения угрожающих жизни инфекций.

Грудное вскармливание

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке и в плазме крови равны (см. раздел 5.2. «Фармакокинетические свойства»). Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах. Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью матери в препарате Дифлюкан и любыми возможными побочными эффектами у младенца, находящегося на грудном вскармливании, от препарата Дифлюкан или исходного состояния матери.

Фертильность

Флуконазол не оказывал влияние на фертильность самок и самцов крыс (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния Дифлюкан 50 мг на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении Дифлюкан 50 мг (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции») и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В связи с лечением флуконазолом сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Чаще всего ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

При приеме Дифлюкан 50 мг наблюдалось развитие указанных ниже нежелательных реакций со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
Психические нарушения		Сонливость, бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса	Тремор	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго		
Нарушения со стороны сердца			Пароксизмальная желудочковая тахикардия по типу пируэт (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), удлинение интервала QT (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	Холестаз (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), желтуха (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), повышение уровня билирубина (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), гепатит (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	Лекарственная сыпь * (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями

	<i>предосторожност и при применении»)</i>	<i>предосторожности при применении»), крапивница (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), зуд, повышенное потоотделение</i>	<i>предосторожности при применении»), синдром Стивенса — Джонсона (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция</i>	проявлениями (DRESS)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышенная утомляемость, недомогание астения, лихорадка		

* Включая стойкую лекарственную эритему

Дети и подростки

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

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 с помощью национальной системы регистрации нежелательных реакций.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29; факс: +375(17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Имеются сообщения о передозировке Дифлюкан 50 мг, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки может быть достаточно проведения симптоматической терапии (в том числе поддерживающих мер и промывания желудка).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ: J02AC01

Механизм действия

Флуконазол — это противогрибковый препарат группы триазолов. Основной механизм действия флуконазола заключается в ингибировании реакции 14 α -ланостерол-деметилования, опосредуемой цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 α -метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки. Этот процесс может лежать в основе противогрибкового действия флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не оказывало влияния на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень стероидов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг/сут не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия с антипирином продемонстрировали, что применение флуконазола в дозе 50 мг разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*:

Флуконазол *in vitro* проявляет противогрибковую активность в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка рода *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* проявляет пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и эпидемиологический порог (ECOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*.

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

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических исследований, существует практически линейная (практически 1:1) зависимость между AUC и дозой флуконазола. Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и, в меньшей степени, кандидемии.

Аналогично, лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует более высокую МИК, менее эффективно.

Механизмы развития резистентности

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы развития резистентности к противогрибковым средствам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие 1 или более механизмов развития резистентности, демонстрируют высокую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата *in vivo* и в клинической практике.

У обычно чувствительных к флуконазолу видов *Candida* наиболее часто встречаемым механизмом формирования резистентности является воздействие на ферменты, являющиеся мишенями для действия азолов отвечающие за биосинтез эргостерола. Резистентность может развиваться в результате мутации, повышенной выработки фермента, механизмов эффлюкса лекарственного вещества или формирования компенсаторных метаболических путей.

Сообщалось о развитии суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* помимо *C. albicans*, которые часто имеют природную сниженную чувствительность (*C. glabrata*) или резистентность к флуконазолу (например, *C. krusei* или *C. auris*). В случаях таких инфекций может потребоваться применение альтернативной антигрибковой 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.

Пограничные значения (по EUCAST)

По результатам анализа фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клинического ответа EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным средствам — подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) разработал пограничные значения чувствительности к флуконазолу для грибов рода *Candida* («Обоснование применения флуконазола EUCAST (2020)» — редакция 3; Европейский комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам, противогрибковым препаратам, таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации МИК, версия 10.0, действительна с 04 февраля 2020 г.). Эти пограничные значения разделялись на пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя (которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК), и пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (которые чаще всего являются возбудителями инфекций у человека). Эти пограничные значения представлены в таблице ниже (версия 10 от 04.02.2020, www.eucast.org):

Противогрибковые средства	Пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (Ч≤P>)						Пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя ^А Ч≤P>
	<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

Ч = чувствительный, P = резистентный

A = пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК. Они используются только для микроорганизмов, для которых не существуют конкретные пограничные значения.

-- = не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид микроорганизмов плохо поддается терапии этим лекарственным средством.

* = все штаммы *C. glabrata* отнесены к категории I. МИК против *C. glabrata* следует интерпретировать как устойчивые, если они превышают 16 мг/л. Категория «Чувствительный» ($\leq 0,001$ мг/л) просто позволяет избежать неправильной классификации штаммов «I» на штаммы «Ч». I - чувствительность к высокому воздействию: микроорганизм классифицируется в категории чувствительности к высокому воздействию, если существует высокая вероятность терапевтического успеха из-за того, что воздействие лекарственного средства увеличивается за счет корректировки режима дозирования или его концентрации в месте заражения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и при приеме внутрь.

Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, и его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) составляет более 90% его концентрации в плазме крови после внутривенного введения. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1,5 часа после приема препарата натошак. Концентрации флуконазола в плазме крови пропорциональны принятой дозе препарата. Равновесная концентрация (на уровне 90%) достигается к 4–5 дню лечения при многократном приеме препарата 1 раз в сутки. Прием препарата в 1-й день в нагрузочной дозе, в два раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь равновесной концентрации (на уровне 90%) ко 2-му дню лечения.

Распределение

Каждый объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание флуконазола с белками плазмы крови низкое (11–12%).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют примерно 80% от его уровней в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации препарата, которые превышают сывороточные значения. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме препарата в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – 5,8 мкг/г. При применении препарата в дозе 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения препарата в дозе 150 мг один раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после окончания терапии.

Биотрансформация

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. *раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»*), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет примерно 30 часов. Основным путем выведения препарата является почечная экскреция, причем примерно 80% принятой дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно для лечения вагинального кандидоза и один раз в сутки или один раз в неделю для лечения других заболеваний.

Фармакокинетика при нарушении функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ < 20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивался с 30 до 98 часов. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени - перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Фармакокинетика в период лактации

В фармакокинетическом исследовании у 10 кормящих женщин, которые временно или постоянно прекратили грудное вскармливание своих младенцев, оценивались концентрации флуконазола в плазме и в грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема препарата Дифлюкан в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации равной примерно 98% от концентрации в материнской плазме. Через 5,2 часа после приема дозы средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая младенцем из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/в сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/в сутки, что составляет примерно 40% от рекомендованной неонатальной дозы (младенцы в возрасте < 2 недель) или 13% от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

Фармакокинетика у детей

Оценку фармакокинетики проводили с участием 113 детей в 5 исследованиях: в 2 исследованиях с однократным приемом препарата, 2 исследованиях с многократным приемом препарата и одном исследовании с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования.

После введения флуконазола в дозе 2–8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC флуконазола составляла около 38 мкг·ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного приема флуконазола средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировала от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови (приблизительно 24 часа) наблюдался после однократного приема препарата, что сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после его однократного внутривенного введения детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения препарата у пациентов данной возрастной группы составлял примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями с участием 12 недоношенных детей со сроком гестации около 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 часа (в пределах от 9 до 36 часов); средняя масса тела при рождении составляла 0,9 кг (в пределах от 0,75 до 1,10 кг). Семь пациентов завершили исследование согласно протоколу. Максимум 5 внутривенных инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (в пределах 44–185 часов) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 часов (в пределах 30–131 час) и на 13-й день в среднем до 47 часов (в пределах 27–68 часов). Значения AUC составляли 271 мкг·ч/мл (в пределах 173–385 мкг·ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292–734 мкг·ч/мл) на 7-й день и снизились в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167–566 мкг·ч/мл) к 13-му дню. Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070–1470 мл/кг) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510–2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (диапазон 1040–1680) на 13-й день.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять пациентов одновременно принимали диуретики. $C_{\max}$ составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средняя AUC составляла $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, средний терминальный период полувыведения составлял 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений у здоровых добровольцев мужского пола более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не оказывало существенного влияния на значения AUC и $C_{\max}$. Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, экскретировавшегося с мочой в неизменном виде (0–24 часа, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста были в целом ниже, чем аналогичные показатели у добровольцев более молодого возраста. Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

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 мышках 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/сутки, 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 костного мозга мышей 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 дозе 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось, при дозе 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались увеличение числа анатомических аномалий плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в процессе оссификации. При дозе от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление нёба, нарушение окостенения костей черепа и лицевого скелета.

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 родов приводили к незначительному увеличению числа мертворожденных детенышей и снижению выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды связано со свойственным данному виду снижением концентрации эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. У женщин, которые проходили лечение флуконазолом, подобных гормональных изменений не наблюдалось (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кукурузный крахмал, лактоза моногидрат, натрия лаурилсульфат (E487), магния стеарат (E470), кремния диоксид коллоидный (E551), оболочка: желатин (E441), диоксид титана (E171), патентованный синий V (E131), чернила для печатания: шеллак, оксид железа черный (E172).

6.2. Срок годности

5 лет.

Не принимайте препарат после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

6.3. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

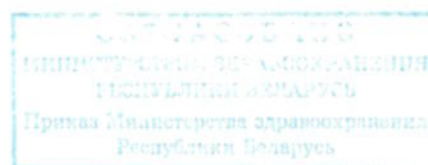
6.4. Характер и содержание упаковки

7 капсул по 50 мг в прозрачном ПВХ или белом непрозрачном ПВХ/ПВДХ блистере. 1 блистер в картонной пачке с инструкцией по применению.

6.5. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в установленном законодательством порядке.

6.6. Условия отпуска из аптек



Капсулы 50 мг: по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
10017-5755 New York, 235 East, 42 Street

Представительство "PFIZER EXPORT B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т
Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

Дата пересмотра инструкции 21.06.2024
SmPC EU/DE v 47.0 of 22.03.2024

