

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол, 2 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один миллилитр раствора для инфузий содержит: действующее вещество – флуконазол 2 мг.

Одна бутылка объемом 100 мл содержит 200 мг флуконазола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Флуконазол показан при следующих грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит (см. раздел 4.4);
- кокцидиоидомикоз (см. раздел 4.4);
- инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурию и хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз полости рта (кандидоз при использовании зубных протезов), при недостаточно эффективной гигиене полости рта или местной терапии.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- профилактика рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- профилактика рецидива орофарингеального кандидоза или кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском его развития;
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, у пациентов со злокачественными новообразованиями крови, получающих химиотерапию, или у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. раздел 5.1)).

Флуконазол показан для лечения доношенных новорожденных, грудных детей, детей в возрасте до 17 лет:

Препарат применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Флуконазол может использоваться в качестве поддерживающей терапии для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. раздел 4.4).

Лечение можно начать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того, как эти результаты станут известны, схему лечения следует соответствующим образом скорректировать.

При назначении лекарственного препарата необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему использованию противогрибковых препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Взрослые

Показание		Режим дозирования	Продолжительность лечения
Криптококкоз	Лечение криптококкового менингита	<i>Нагрузочная доза:</i> 400 мг в первый день. <i>Поддерживающая доза:</i> 200-400 мг/сутки.	Обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития	200 мг/сутки	В течение неограниченного периода времени в дозе 200 мг/сутки.
Кокцидиоидомикоз		200-400 мг/сутки	11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы

			800 мг/сутки
Инвазивный кандидоз		<i>Нагрузочная доза:</i> 800 мг в первый день. <i>Поддерживающая доза:</i> 400 мг/сутки.	Рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Лечение кандидоза слизистых оболочек	Орофарингеальный кандидоз	<i>Нагрузочная доза:</i> 200-400 мг в первый день. <i>Поддерживающая доза:</i> 100-200 мг/сутки.	7-21 день (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов со значительным снижением иммунитета можно проводить более длительное лечение.
	Кандидоз пищевода	<i>Нагрузочная доза:</i> 200-400 мг в первый день. <i>Поддерживающая доза:</i> 100-200 мг/сутки.	14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов со значительным снижением иммунитета можно проводить более длительное лечение.
	Кандидурия	200-400 мг/сутки	7-21 день. У пациентов со значительным снижением иммунитета можно проводить более длительное лечение.
	Хронический атрофический кандидоз	50 мг/сутки	14 дней.
	Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50-100 мг/сутки	До 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при снижении иммунитета.
Профилактика рецидива кандидоза	Орофарингеальный кандидоз	100-200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в	В течение неограниченного

слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском его развития		неделю.	периода времени у пациентов со сниженным иммунитетом.
	Кандидоз пищевода	100-200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю.	В течение неограниченного периода времени у пациентов со сниженным иммунитетом.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией		200-400 мг/сутки	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000/мм ³ .

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Дозу препарата следует скорректировать, исходя из состояния функции почек (см. ниже «Пациенты с нарушением функции почек»).

Пациенты с нарушением функции почек

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При однократном введении 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 этого суточную дозу (в зависимости от показаний) устанавливают следующим образом:

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

Пациенты, находящиеся на регулярном гемодиализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса гемодиализа. В дни, свободные от гемодиализа, пациенты должны получать уменьшенную дозу препарата, скорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются ограниченные данные по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени, поэтому у этой категории пациентов флуконазол следует применять с осторожностью (см. разделы 4.4 и 4.8).

Дети

У детей максимальная суточная доза не должна превышать 400 мг.

Как и в случае лечения аналогичных инфекций у взрослых, продолжительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Флуконазол применяется 1 раз в сутки.

Рекомендации по применению у детей с нарушением функции почек см. в подразделе «Пациенты с нарушением функции почек». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с нарушением функции почек не проводились (информацию о применении у доношенных новорожденных, у которых часто наблюдается незрелость почек, см. ниже).

Грудные дети (от 28 дней) и дети до 11 лет

Показание	Режим дозирования	Рекомендации
Кандидоз слизистых оболочек	Нагрузочная доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг.	Нагрузочная доза может быть назначена в первый день для более быстрого достижения равновесной концентрации.
Инвазивный кандидоз Криптококковый менингит	6-12 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания.
Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития	6 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом	3-12 мг/кг в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию у взрослых).

Подростки (12-17 лет)

В зависимости от массы тела и пубертатного развития при назначении препарата необходимо оценить, какая доза (для взрослых или для детей) будет являться наиболее оптимальной для пациента. Клинические данные показывают, что у детей клиренс флуконазола выше, чем у взрослых. Доза препарата 100, 200 и 400 мг у взрослых соответствует дозе 3, 6 и 12 мг/кг у детей для достижения сопоставимого системного воздействия.

Доношенные новорожденные (0-27 дней)

У новорожденных флуконазол выводится медленно.

Имеется недостаточно фармакокинетических данных, подтверждающих рекомендуемый режим дозирования у доношенных новорожденных (см. раздел 5.2).

Возрастная группа	Режим дозирования	Рекомендации
0-14 дней	Такая же доза в мг/кг, как для грудных детей и детей до 11 лет, с интервалом введения 72 ч	Не превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 ч
15-27 дней	Такая же доза в мг/кг, как для грудных детей и детей до 11 лет, с интервалом введения 72 ч	Не превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 ч

	11 лет, с интервалом введения 48 ч	
--	---------------------------------------	--

Способ применения

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.

Внутривенную инфузию следует проводить со скоростью не более 10 мл/мин.

Флуконазол выпускается в виде раствора для инфузий с 0.9% раствором натрия хлорида. В каждой бутылке (100 мл) содержится по 15 ммоль Na^+ и 15 ммоль Cl^- . Поэтому при назначении пациентам, которым необходимо ограничение потребления натрия или жидкости, следует учитывать скорость введения жидкости.

Инструкции по обращению с препаратом см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флуконазолу, другим производным азола или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- совместное применение с терфенадином у пациентов, которые получают повторные дозы флуконазола, превышающие 400 мг в сутки (на основании результатов исследования взаимодействия при повторных дозах, см. разделы 4.4 и 4.5);
- одновременное применение флуконазола и других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и которые метаболизируются посредством цитохрома P450 (CYP) 3A4, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Микоз волосистой части головы (tinea capitis)

Изучалась эффективность применения флуконазола для лечения микоза волосистой части головы (tinea capitis) у детей. Было показано, что флуконазол не превосходит эффективность гризеофульвина, общий показатель эффективности лечения составил <20%. Поэтому флуконазол не рекомендуется применять для лечения микоза волосистой части головы (tinea capitis).

Криптококкоз

Получено недостаточное количество доказательств эффективности флуконазола при лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи), рекомендации по дозированию для лечения таких заболеваний отсутствуют.

Глубокие эндемические микозы

Получено недостаточное количество доказательств эффективности флуконазола при лечении других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз, рекомендации по дозированию для лечения таких заболеваний отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек флуконазол следует назначать с осторожностью (см. раздел 4.2).

Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, и в редких случаях это может быть применимо и к флуконазолу. Информацию о недостаточности надпочечников, связанной с сопутствующим лечением преднизолоном, см. в разделе 4.5.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Пациентам с нарушением функции печени флуконазол следует назначать с осторожностью.

В редких случаях применение флуконазола было связано с развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. В основном эти случаи наблюдались у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, очевидной связи между суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер после прекращения терапии.

Пациенты, у которых во время терапии флуконазолом наблюдаются изменения показателей функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития более серьезного поражения печени.

Пациента следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При возникновении данных симптомов применение флуконазола следует немедленно прекратить, и пациенту следует обратиться к врачу.

Сердечно-сосудистая система

Некоторые азолы, включая флуконазол, вызывают удлинение 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 ходе постмаркетингового наблюдения при применении флуконазола отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на интервал QT. Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью, которые имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с риском развития аритмий. Противопоказано одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT и которые метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (см. разделы 4.3 и 4.5).

Галофантрин

Было показано, что галофантрин при применении в рекомендуемых терапевтических дозах удлиняет интервал QTc и является субстратом CYP3A4. Поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дерматологические реакции

В редких случаях во время лечения флуконазолом у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных

реакций при применении многих лекарственных препаратов. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной / системной грибковой инфекцией появляется кожная сыпь, следует тщательно наблюдать за его состоянием и прекратить применение флуконазола при появлении буллезных высыпаний или мультиформной эритемы.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось об развитии анафилактических реакций (см. раздел 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором CYP2C19. Пациенты, одновременно получающие флуконазол и лекарственные препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением (см. раздел 4.5).

Терфенадин

При одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки следует тщательно наблюдать за состоянием пациента. Одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозах 400 мг в день или выше противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Кандидоз

Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызываемых разными видами грибов рода *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или характеризуются сниженной чувствительностью к флуконазолу (*C. glabrata*). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов грибов рода *Candida* к флуконазолу.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит натрий.

В 1 мл лекарственного препарата содержится 0.154 ммоль (3.542 мг) натрия.

Один флакон препарата содержит 354.2 мг натрия в 100 мл, что эквивалентно 17,71 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы натрия 2 г для взрослого человека. Максимальная суточная доза этого препарата эквивалентна 70,84 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной нормы потребления натрия. Препарат Флуконазол, 2 мг/мл, раствор для инфузий, считается препаратом с высоким содержанием натрия. Это следует особенно учитывать при назначении препарата пациентам, соблюдающим диету с низким содержанием соли (натрия).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано одновременное применение флуконазола со следующими лекарственными препаратами:

Цизаприд

Были получены сообщения о развитии нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (*torsade de pointes*) у

пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Исследование показало, что одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в день и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в день приводило к значительному повышению концентрации цизаприда в плазме и удлинению интервала QTс. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел 4.3).

Терфенадин

В связи с развитием серьезных нарушений сердечного ритма, вызванных удлинением интервала QTс, у пациентов, одновременно получавших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов и терфенадин, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинения интервала QTс выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сут и 800 мг/сут было показано, что флуконазол, применяемый в дозах 400 мг в день или выше, значительно повышает уровень терфенадина в плазме при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг и выше с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3). При одновременном применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сут и терфенадина следует тщательно контролировать состояние пациента.

Астемизол

Одновременное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. В результате может отмечаться повышение концентрации астемизола в плазме крови и удлинение интервала QT, в редких случаях – развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел 4.3).

Пимозид

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

Хинидин

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

Эритромицин

Одновременное применение флуконазола и эритромицина может приводить к повышению риска кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsade de pointes*)) и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола со следующими лекарственными препаратами:

Галофантрин

Флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме за счет ингибирования CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина потенциально может приводить к повышению риска кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsade de pointes*)) и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Требуется осторожности одновременное применение флуконазола со следующими лекарственными препаратами:

Амиодарон

Одновременное применение флуконазола и амиодарона 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).

Требуется соблюдения мер предосторожности и коррекции дозы одновременное применение флуконазола со следующими лекарственными препаратами:

Влияние других лекарственных препаратов на флуконазол

Гидрохлортиазид

В фармакокинетическом исследовании по изучению взаимодействия у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, было показано, что многократный прием гидрохлортиазида приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Полученные данные не влияют на режим дозирования флуконазола у пациентов, которые получают диуретики.

Рифампицин

Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращению периода полувыведения флуконазола на 20%. У пациентов, одновременно получающих флуконазол и рифампицин, следует рассмотреть возможность увеличения дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что при одновременном пероральном приеме флуконазола с пищей, циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения тела при трансплантации костного мозга не наблюдается клинически значимого изменения всасывания флуконазола.

Влияние флуконазола на другие лекарственные препараты

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов цитохрома P450 (CYP) 2C9 и 3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором CYP2C19. Помимо наблюдаемых / зарегистрированных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения концентрации в плазме других соединений, метаболизируемых с помощью CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому следует соблюдать осторожность при использовании этих комбинаций и 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).

Аброцитиниб

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, 2C9, 3A4) повышал концентрацию аброцитиниба на 155%. При одновременном применении флуконазола и аброцитиниба следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его общей характеристике лекарственного препарата.

Альфентанил

Одновременное применение флуконазола (400 мг) и внутривенное введение альфентанила (20 мкг/кг) у здоровых добровольцев приводило к двукратному увеличению показателя AUC₁₀ альфентанила, вероятно, за счет ингибирования CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется определять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. При необходимости дозу амитриптилина/нортриптилина следует скорректировать.

Амфотерицин В

Одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным и сниженным иммунитетом показало следующие результаты: небольшой дополнительный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух лекарственных препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническая значимость полученных результатов неизвестна.

Антикоагулянты

В постмаркетинговом периоде у пациентов, получавших одновременно флуконазол и варфарин, были получены сообщения о случаях развития кровотечений (кровоподтеки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена), обусловленных удлинением протромбинового времени. Подобные реакции наблюдались и при применении других противогрибковых препаратов из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, из-за ингибирования метаболизма варфарина через CYP2C9. У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда одновременно с флуконазолом, следует тщательно контролировать протромбиновое время. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины короткого действия, например, мидазолам, триазолам

Во время применения флуконазола вместе с пероральным мидазоламом наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола 200 мг и мидазолама 7.5 мг перорально увеличивало показатель AUC и период полувыведения мидазолама в 3.7 и 2.2 раза соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триазолама в дозе 0.25 мг внутрь приводило к увеличению показателя AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4.4 и 2.3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если у пациентов, получающих флуконазол, необходима сопутствующая терапия бензодиазепинами, следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепинов и контролировать состояние пациентов.

Карбамазепин

Флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30%. Существует риск развития токсичности 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 CYP3A4. Флуконазол может повышать системное воздействие 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 показателей $C_{\max}$ и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в 2 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 риск повышения уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил

Сообщалось об одном смертельном случае интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия фентанила с флуконазолом. Кроме того, у здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно замедлял выведение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести 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, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или CYP2C9 (флувастатин) повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. При необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностике или подозрении на развитие миопатии и рабдомиолиза применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и могут повышать риск токсичности. Если невозможно избежать одновременного применения препаратов, необходимо снижать дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки на время применения препарата, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациента.

Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса)

Одновременное применение флуконазола и ивакафтора (активатор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR)) повышало концентрацию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (I) – в 1.9 раза. Снижение дозы ивакафтора (в качестве 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; одновременное применение флуконазола и олапариба не рекомендуется. Если невозможно избежать данной комбинации, необходимо ограничить дозу олапариба до 200 мг 2 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 наблюдалось увеличение 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 концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4.

Сиролимус

Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме, предположительно, за счет ингибирования метаболизма сиролимуса посредством CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Эту комбинацию можно использовать при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус

Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса после приема внутрь до 5 раз путем ингибирования метаболизма такролимуса через CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном введении такролимуса существенных фармакокинетических изменений не наблюдалось. Повышение концентрации такролимуса связано с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса при приеме внутрь следует уменьшать в зависимости от концентрации такролимуса в крови.

Лозартан

Флуконазол ингибирует метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. У пациентов рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления.

Луразидон

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

Метадон

Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении препаратов может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении флуконазола и флурбипрофена наблюдалось повышение показателей $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена на 23% и 81%, соответственно по сравнению с применением только флурбипрофена. При одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена в дозе 400 мг наблюдалось повышение показателей $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] на 15% и 82%, соответственно, по сравнению с применением только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводилось, флуконазол потенциально может увеличивать системное воздействие других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется проводить частый мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВП. Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

Фенитоин

Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и внутривенное введение фенитоина в дозе 250 мг приводило к увеличению AUC₂₄ и $C_{\min}$ фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина в сыворотке крови, чтобы избежать токсичности фенитоина.

Преднизолон

Сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизолона после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом развилась острая недостаточность коры надпочечников. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизолона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизолоном и флуконазолом, при отмене приема флуконазола должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

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 одновременном применении этих препаратов следует учитывать симптомы токсичности рифабутина.

Саквинавир

При одновременном применении флуконазола и саквинавира наблюдалось повышение показателей AUC и $C_{\max}$ саквинавира примерно на 50% и 55%, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия флуконазола и саквинавира/ритонавира не проводились, поэтому взаимодействие может быть более выраженным. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины

При одновременном применении флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) у здоровых добровольцев наблюдалось удлинение периода полувыведения препаратов сульфонилмочевины. При одновременном применении флуконазола и препаратов сульфонилмочевины необходим частый контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теофиллин

В плацебо-контролируемом исследовании по изучению взаимодействия флуконазола и теофиллина применение флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней привело к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы на 18%. При назначении флуконазола пациентам, которые получают высокие дозы теофиллина или имеют повышенный риск развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

Тофацитиниб

При одновременном применении препаратов, являющихся умеренными ингибиторами CYP3A4 и сильными ингибиторами CYP2C19 (например, флуконазол), и тофацитиниба отмечается повышение концентрации тофацитиниба. При комбинированном применении с данными препаратами рекомендуется снижать дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки.

Толваптан

При одновременном применении флуконазола (который является умеренным ингибитором CYP3A4) и толваптана (который является субстратом изофермента CYP3A4) наблюдалось значительное увеличение показателей AUC и $C_{\max}$ толваптана на 200% и 80%, соответственно. Это приводит к значительному повышению риска развития нежелательных реакций, в частности полиурии, дегидратации и острой почечной недостаточности. При одновременном применении флуконазола и толваптана следует снизить дозу толваптана как указано в общей характеристике лекарственного препарата для толваптана, и контролировать состояние пациента для выявления нежелательных реакций, связанных с применением толваптана.

Алкалоиды барвинка

Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, считается, что флуконазол может повышать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и приводить к развитию нейротоксичности, что, возможно, связано с ингибирующим действием на CYP3A4.

Витамин А

Было получено сообщение о случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении флуконазола и трансретиноевой кислоты (кислотная форма витамина А), которая исчезла после отмены флуконазола. Эти лекарственные препараты можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение флуконазола перорально (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) и вориконазола перорально (400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2.5 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола привело к повышению показателей $C_{\max}$ и AUC_t 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 последовательно после флуконазола рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола.

Зидовудин

Флуконазол увеличивает значения $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что связано со снижением клиренса зидовудина при пероральном приеме приблизительно на

45%. При одновременном применении флуконазола и зидовудина также отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128%. При одновременном применении флуконазола и зидовудина рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

Азитромицин

В открытом рандомизированном трехстороннем перекрестном исследовании с участием 18 здоровых субъектов изучалось влияние азитромицина при однократном пероральном приеме в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при однократном пероральном приеме в дозе 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

Пероральные контрацептивы

Было проведено два фармакокинетических исследования по изучению применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг значимого влияния на уровень гормонов выявлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг в день значение AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличилось на 40% и 24%, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в этих дозах вряд ли оказывает влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Перед началом лечения пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

После однократного введения флуконазола рекомендуется выдержать период выведения в течение 1 недели (что соответствует 5-6 периодам полувыведения препарата) перед тем, как планировать беременность (см. раздел 5.2).

При более длительном введении препарата у женщин детородного возраста следует рассмотреть применение методов контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 1 недели после введения последней дозы флуконазола.

Беременность

В наблюдательных исследованиях был установлен повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого и/или второго триместра по сравнению с женщинами, не получавшими флуконазол или получавшими местные азолы в течение того же периода.

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получавших в первом триместре кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска возникновения пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральный прием флуконазола в первом триместре был связан с небольшим повышением риска возникновения пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы флуконазола ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими препараты группы азолов для местного применения, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы флуконазола более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1.05-1.58) для

перорального приема флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ 1.23-3.17) для приема флуконазола в дозах более 450 мг.

Имеющиеся эпидемиологические исследования пороков развития сердца при применении флуконазола во время беременности дают противоречивые результаты. Однако мета-анализ 5 наблюдательных исследований, включавших несколько тысяч беременных женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра, обнаружил увеличение риска сердечных пороков в 1,8-2 раза по сравнению с отсутствием применения флуконазола и/или азолов местного применения.

В отчетах о случаях описана картина врожденных дефектов у младенцев, матери которых получали высокие дозы (от 400 до 800 мг/сут) флуконазола во время беременности в течение 3 месяцев и более при лечении кокцидиоидомикоза. Врожденные дефекты, наблюдаемые у этих младенцев, включают брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедренной кости, лучелоктевой синостоз. Причинно-следственная связь между применением флуконазола и этими врожденными дефектами неясна.

Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск.

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

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке ниже, чем в плазме крови (см. раздел 5.2).

После однократного приема флуконазола в дозе 150 мг или менее грудное вскармливание можно продолжать. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах.

Фертильность

В доклинических исследованиях флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс (см. раздел 5.3).

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

Исследования влияния флуконазола на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения или судорог (см. раздел 4.8) во время применения флуконазола. При возникновении таких симптомов не рекомендуется управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

При применении флуконазола сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) (см. раздел 4.4).

Наиболее часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Во время применения флуконазола наблюдалось развитие нежелательных реакций со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Психические нарушения

Нечасто: сонливость, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса.

Редко: тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: головокружение.

Нарушения со стороны сердца

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел 4.4), удлинение интервала QT (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (см. раздел 4.4).

Нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина (см. раздел 4.4).

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (см. раздел 4.4).

Нечасто: лекарственная сыпь (включая фиксированную лекарственную сыпь) (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), зуд, повышенное потоотделение.

Редко: токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алоpecia.

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

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: усталость, недомогание, астения, лихорадка.

Особые группы пациентов

Дети

Характер и частота нежелательных реакций и лабораторных отклонений, зарегистрированных в ходе клинических исследований у детей, за исключением генитального кандидоза, 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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д.13 Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

4.9. Передозировка

Были получены сообщения о передозировке флуконазола, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки может быть достаточно проведения симптоматической терапии, при необходимости промывание желудка.

Флуконазол выводится главным образом с мочой; поэтому форсированный диурез, вероятно, может увеличить скорость его выведения. Трехчасовой сеанс гемодиализа снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты системного действия. Производные триазола.

Код АТХ: J02AC01.

Механизм действия

Флуконазол представляет собой противогрибковый препарат, относится к производным триазола. Основным механизмом действия флуконазола является ингибирование цитохромом Р-450-опосредованного деметилирования 14-альфа-ланостерола, что является важным этапом биосинтеза эргостерола грибов. Накопление 14-альфа-метилстеринов коррелирует с последующей потерей эргостерола клеточными мембранами грибов и может лежать в основе противогрибкового действия флуконазола. Было показано, что флуконазол обладает большей селективностью в отношении ферментов цитохрома Р-450 грибов, чем в отношении ферментов цитохрома Р-450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сутки 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/сутки не оказывал клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или в ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что однократное или многократное введение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*

In vitro флуконазол проявляет противогрибковую активность в отношении большинства распространенных в клинической практике видов грибов рода *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует пониженную восприимчивость к флуконазолу, тогда 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

В исследованиях на животных наблюдалась корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических исследований существует практически (1:1) линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола. Существует также зависимость между AUC или дозой и успешным клиническим ответом на лечение кандидоза полости рта и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично, успешное лечение инфекций, вызванных штаммами с более высокой МИК флуконазола, менее вероятно.

Механизмы развития устойчивости

Грибки рода *Candida* проявляют многочисленные механизмы устойчивости к противогрибковым препаратам группы азолов. Известно, что штаммы грибов, которые имеют один или несколько из механизмов устойчивости, демонстрируют высокие минимальные ингибирующие концентрации (МИК) к флуконазолу, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике.

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

Сообщалось о случаях суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, часто с изначально сниженной восприимчивостью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. Krusei*, *C. auris*). В таких случаях может потребоваться применение альтернативной противогрибковой терапии. Для некоторых видов грибов рода *Candida*, обладающих природной резистентностью к флуконазолу, таких как *C. krusei*, или *C. auris*, механизмы резистентности не ясны.

Пограничные значения (согласно 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 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.). Пограничные значения были разделены на значения, не связанные с конкретным видом возбудителя (они были определены главным образом на основе данных ФК/ФД и не зависели от распределения МИК конкретных видов), а также пограничные значения для видов, которые наиболее часто являются возбудителями инфекций у человека. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже:

Противогрибковый препарат	Контрольные точки, связанные с видами ($S \leq R >$)						Контрольные точки, не связанные с видами ^A $S \leq R >$
	<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 – устойчивый.

A – пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые были определены в основном на основе данных ФК/ФД и не зависели от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены для использования только для микроорганизмов, для которых не существует определенных пограничных значений.

- – не рекомендуется проводить исследование на чувствительность, поскольку данный вид микроорганизмов плохо поддается терапии этим лекарственным препаратом.

* – все штаммы *C. glabrata* отнесены к категории I. МИК в отношении *C. glabrata* следует интерпретировать как устойчивые, если они превышают 16 мг/л. Категория «чувствительный» (≤ 0.001 мг/л) позволяет избежать неправильной классификации штаммов «I» как штаммы «S». I – чувствительность к высокой концентрации (микроорганизм относится к категории «I», если существует высокая вероятность терапевтического успеха вследствие того, что воздействие лекарственного средства увеличивается за счет коррекции режима дозирования или его концентрации в месте инфекции).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства флуконазола при внутривенном введении и при приеме внутрь сходны.

Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, а его уровни в плазме (и системная биодоступность) составляют более 90% от уровней, достигаемых после внутривенного введения. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. После приема препарата натощак максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0.5-1.5 часа. Концентрация флуконазола в плазме пропорциональна принятой дозе препарата. При многократном приеме препарата 1 раз в сутки равновесная концентрация (на уровне 90%) достигается к 4-5 дню лечения. Прием препарата в первый день в нагрузочной дозе, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь равновесной концентрации (на уровне 90%) ко 2-му дню лечения.

Распределение

Кажущийся объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание флуконазола с белками плазмы низкое (11-12%). Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте аналогичны концентрациям препарата в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют примерно 80% от соответствующих уровней в плазме.

Высокие концентрации флуконазола, превышающие концентрацию в сыворотке крови, достигаются в роговом слое кожи, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме флуконазола в дозе 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения все еще составляла 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 второй дозы все еще составляла 7.1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения препарата в дозе 150 мг 1 раз в неделю составляла 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях. Флуконазол все еще можно было определить в образцах ногтей через 6 месяцев после окончания терапии.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется только в незначительной степени. При введении препарата, меченного радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола выводилось с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел 4.5), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет примерно 30 часов. Основной путь выведения – через почки, при этом примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Данных о циркулирующих метаболитах нет.

Длительный период полувыведения из плазмы позволяет рекомендовать прием препарата для терапии вагинального кандидоза в виде однократной дозы, для лечения других заболеваний – 1 раз в день и 1 раз в неделю.

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивается с 30 до 98 часов. В связи с этим, у таких пациентов необходимо снижение дозы. Флуконазол выводится при гемодиализе и в меньшей степени при перитонеальном диализе. После 3-часового сеанса гемодиализа из крови удаляется около 50% флуконазола.

Фармакокинетика в период лактации

В фармакокинетическом исследовании у 10 кормящих женщин, которые частично или полностью прекратили грудное вскармливание, оценивались концентрации флуконазола в плазме и в грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема флуконазола в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации, равной примерно 98% от концентрации в материнской плазме. Через 5.2 ч после приема препарата средняя максимальная концентрация в грудном молоке составила 2.61 мг/л. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая ребенком из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/сут), рассчитанная на основе средней максимальной концентрации в грудном молоке, составляет 0.39 мг/кг/сут, что составляет примерно 40% от рекомендованной неонатальной дозы (дети в возрасте <2 недель) или 13% от рекомендованной грудным детям дозы при кандидозе слизистых оболочек.

Фармакокинетика у детей

Фармакокинетические показатели изучались у 113 детей из 5 исследований: 2 исследования с однократным введением, 2 исследования с многократным применением препарата и 1 исследование с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не поддавались интерпретации в связи с изменением способа введения препарата в ходе исследования.

После введения флуконазола в дозе 2-8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC составляла около 38 мкг·ч/мл на единицу дозы 1 мг/кг. После многократного применения среднее значение периода полувыведения флуконазола из плазмы варьировало от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. После однократного применения был обнаружен более продолжительный период полувыведения флуконазола из плазмы, составляющий примерно 24 часа. Это было сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после однократного внутривенного введения препарата детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения в этой возрастной группе составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен фармакокинетическими исследованиями у 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации около 28 недель. Средний возраст при введении первой дозы составлял 24 часа (диапазон 9-36 часов), а средняя масса тела при рождении составляла 0.9 кг (диапазон 0.75-1.10 кг). Семь пациентов завершили исследование согласно протоколу. Флуконазол вводили внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 72 часа до введения максимум 5 доз. Средний период полувыведения составил 74 часа (диапазон 44-185 часов) в первый день, а затем снизился на 7 день до среднего значения 53 часа (диапазон 30-131 час) и 47 часов (диапазон 27-68 часов) на 13 день. Площадь под кривой составила 271 мкг·ч/мл (диапазон 173-385 мкг·ч/мл) в первый день, затем на 7 день увеличилась до значения 490 мкг·ч/мл (диапазон 292-734 мкг·ч/мл) и на 13 день уменьшилась до значения 360 мкг·ч/мл (диапазон 167-566 мкг·ч/мл). Объем распределения составил 1183 мл/кг (диапазон 1070-1470 мл/кг) в 1 день, затем увеличился на 7 день до 1184 мл/кг (диапазон 510-2130 мл/кг) и на 13 день до 1328 мл/кг (диапазон 1040-1680).

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

Фармакокинетическое исследование было проведено с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. 10 из этих пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} составила 1.54 мкг/мл и достигалась через 1.3 часа после приема препарата. Средняя AUC составила 76.4 ± 20.3 мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46.2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем значения, полученные для добровольцев мужского пола более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков существенно не влияло на AUC или C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выведенного в неизменном виде с мочой (0-24 часа, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0.124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста, как правило, были ниже, чем у добровольцев более молодого возраста. Таким образом, изменение фармакокинетических параметров флуконазола у пациентов пожилого возраста, по-видимому, связано со снижением функции почек в этой группе.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при дозах, значительно превышающих дозы для человека, что указывает на небольшую значимость этих эффектов для клинического применения.

Канцерогенез

Флуконазол не проявлял признаков канцерогенного потенциала у мышей и крыс, получавших перорально препарат в дозах 2.5, 5 или 10 мг/кг/сут (что примерно в 2-7 раз превышает рекомендуемую дозу для человека) в течение 24 месяцев. У самцов крыс, получавших препарат в дозах 5 и 10 мг/кг/сут, наблюдалась повышенная частота возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, показал 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 приема флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

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

При дозах 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось; при дозах 25, 50 мг/кг и более наблюдалось увеличение числа анатомических аномалий плода (добавочные ребра, расширение почечных лоханок) и задержки окостенения. При дозах от 80 до 320 мг/кг у крыс увеличивалась частота гибели эмбрионов, а аномалии развития плода включали деформированные ребра, расщепление неба, нарушение окостенения костей черепа и лицевого скелета.

При пероральном введении препарата в дозе 20 мг/кг наблюдалась небольшая задержка в наступлении родов, при внутривенном введении в дозах 20 и 40 мг/кг у некоторых самок наблюдались дистоция и удлинение родов. Нарушения родов приводили к незначительному увеличению числа мертворожденных детенышей и снижению выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды согласуется со свойственным данному виду снижением уровня эстрогенов, вызванным высокими дозами флуконазола. У женщин, принимавших флуконазол, таких гормональных изменений не наблюдалось (см. раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 100 мл в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов из стекла марки МТО, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми. На каждую бутылку наклеивают этикетку самоклеющуюся. Каждую бутылку вместе с листком-вкладышем помещают в индивидуальную пачку из картона.

Для поставки в стационары: 24 бутылки вместе с листком-вкладышем в ящики из гофрированного картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Только для одноразового использования. Перед использованием необходимо визуально проверить лекарственное средство на предмет отсутствия нерастворимых частиц, изменений цвета раствора и нарушения целостности упаковки.

Флуконазол совместим с 5%, 10% или 20% раствором глюкозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, раствором хлористого калия в глюкозе, раствором натрия бикарбоната 4.2%, 0.9% раствором натрия хлорида. Смешивать раствор флуконазола для инфузий с любыми другими лекарственными препаратами не рекомендуется.

Разведение препарата Флуконазол, раствор для инфузий, перед введением не требуется. При необходимости Флуконазол и растворы, указанные выше, следует вводить через отдельные инфузионные контейнеры. Два резервуара следует соединить с помощью соединения «Y». Затем два раствора смешивают в одной системе и выполняют введение. Вышеуказанный метод рекомендуется для того, чтобы избежать таких эффектов, как «эффект наложения», если два раствора были смешаны в одном инфузионном контейнере в течение всего периода введения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
РУП «Белмедпрепараты»
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

12/2025.

Общая характеристика лекарственного препарата Флуконазол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте экспертной организации: <https://rceth.by>.