



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол ФТ, 150 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол.

Каждая таблетка содержит 150,0 мг флуконазола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета. Допускается наличие мраморности и вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Применение лекарственного препарата Флуконазол ФТ показано при перечисленных ниже грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

- острый вагинальный кандидоз в случаях, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит в случае, если местная терапия не применима.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

150 мг однократно

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При отсутствии симптомов нарушения функции почек для терапии применяют стандартную дозу препарата.

Пациенты с почечной недостаточностью

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного действующего вещества. При однократном приеме препарата коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения острого вагинального кандидоза и кандидозного баланита у детей не установлены. При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), режим дозирования должен быть тем же, что и для взрослых.

Способ применения

Таблетку принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к азольным веществам со сходной флуконазолу структурой.
- Одновременное применение с терфенадином в случае многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и выше (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, такими как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять Флуконазол ФТ (см. раздел 4.2).

Недостаточность надпочечников

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

Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени следует с осторожностью применять Флуконазол ФТ.

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 ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал QT путем ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления. 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 (*torsades 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 препаратов, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и *torsades de pointes*.

Флуконазол ФТ следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями.

Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных препаратов, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и увеличивает интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с этим одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела). Сообщалось о развитии лекарственных кожных реакций, сопровождающихся эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS). Пациенты со СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляется кожная сыпь, которая может быть связана с применением флуконазола, 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).

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 Флуконазол ФТ и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки и терфенадина (см. разделы 4.3 и 4.5).

Кандидоз

Исследования показали 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 терапии таких инфекций может понадобиться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, следует учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

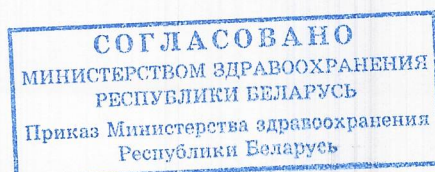
Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Флуконазол ФТ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть по сути «не содержит натрий».

Лекарственный препарат Флуконазол ФТ содержит лактозу моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказан совместный прием флуконазола и следующих лекарственных препаратов



28705-2020

Цизаприд

У пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsades 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).

Терфенадин

В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании с дозой флуконазола 200 мг/сут не было выявлено удлинения интервала QT. В другом исследовании при применении 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). 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 полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades 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, предполагается, 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 полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades 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, предполагается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма хинидина. В свою очередь, повышение концентрации хинидина в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Эритромицин

Одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов

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, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами 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 препаратами требует осторожности и коррекции дозы

Влияние других лекарственных препаратов на флуконазол

Рифампицин

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

Гидрохлортиазид

В фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установлено, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавшими 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 на абсорбцию 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.

Влияние флуконазола на другие лекарственные препараты

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных/установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19, 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 применения (см. раздел 4.3).

Аброцитиниб

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) повышал уровень воздействия 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 *Candida 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, как и в случае других противогрибковых препаратов из группы азолов, 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. 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/сут 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 о снижении 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 цефалексима и флуконазола может потребоваться снижение дозы цефалексима 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 изоферментом CYP3A4 (таких как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2C9 (таких как флувастатин) (сниженный метаболизм статина в печени), дозозависимо повышает риск 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.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удастся избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки (2 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, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличивало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) — 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; одновременный прием не рекомендуется. Если невозможно избежать применения 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) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Сиролимус

Флуконазол повышает концентрацию 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 его концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус

Флуконазол способен повышать концентрацию 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. При необходимости одновременного использования, 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 средства (НПВС)

При одновременном применении с флуконазолом C_{max} и АUC 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 АUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] 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, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). 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 АUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{min} фенитоина на 128%. При одновременном применении этих лекарственных препаратов 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 трехмесячного курса

28705-2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 флуконазола с целью своевременного выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин

Флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина вплоть до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов 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 P-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, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) 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.

Теофиллин

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 токсических проявлений теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

Тофацитиниб

Экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, являющимися умеренными ингибиторами CYP3A4 и сильными ингибиторами CYP2C19 (в т.ч. с флуконазолом). Следовательно, рекомендуется понижать дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

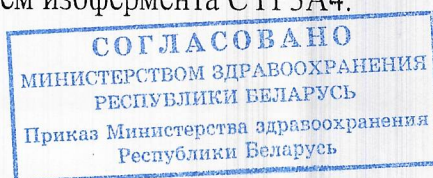
Толваптан

Экспозиция толваптана, субстрата CYP3A4, значительно увеличивается (AUC на 200%; C_{max} на 80%), при его одновременном применении с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как, повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана согласно его общей характеристике лекарственного препарата и внимательно наблюдать на предмет возникновения любых нежелательных реакций, связанных с толваптаном.

Алкалоиды барвинка

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, 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.

28705-2020



28705-2020

Витамин А

Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении кислотной формы витамина А (all-trans-retinoid acid) и флуконазола, которые разрешились после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о риске возникновения 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/сут 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 реакций, 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 препаратов, 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 увеличивались на 40 и 24% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В обсервационном исследовании было выявлено повышение риска самопроизвольного выкидыша у женщин, получавших лечение флуконазолом в течение первого триместра беременности.

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг на протяжении первого триместра, 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 топоческие препараты группы азолов, 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.

Описаны случаи множественных врожденных пороков развития (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз) у новорожденных, чьи матери в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг/сут) для лечения кокцидиоидомикоза. Однако причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность флуконазола (см. раздел 5.3).

При планировании беременности, рекомендовано выдержать период вымывания продолжительностью около 1 недели (что соответствует 5–6 периодам полувыведения) после применения одной дозы или прекращения курса лечения (см. раздел 5.2).

Флуконазол может использоваться во время беременности только в случае явной необходимости в стандартных дозах и в виде кратковременных курсов.

Флуконазол в высоких дозах и/или в виде длительной терапии может применяться во время беременности только для лечения угрожающих жизни инфекций.

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций, аналогичных концентрации в плазме крови (см. раздел 5.2). Грудное вскармливание допускается после однократного применения флуконазола в дозе 150 мг. Грудное вскармливание не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах. Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья младенца, клиническую потребность матери в препарате, а также любые потенциальные нежелательные реакции, которые могут возникнуть у младенца, находящегося на грудном вскармливании, в связи с препаратом или исходным состоянием матери.

Фертильность

Флуконазол не оказывал влияния на фертильность самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

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

Исследований влияния флуконазола на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами не проводилось.

Пациентов необходимо проинформировать о возможности возникновения головокружения или судорог (см. раздел 4.8) при применении флуконазола и рекомендовать при возникновении любого из этих симптомов воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В связи с лечением флуконазолом сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS) (см. раздел 4.4).

Часто регистрировались такие нежелательные реакции, как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови и сыпь. Во время применения препаратов флуконазола зарегистрированы следующие нежелательные реакции, частота встречаемости которых установлена в соответствии со

28705-2020

следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Анемия	Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	-
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Анафилаксия	-
Нарушения метаболизма и питания	-	Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	-
Психические нарушения	-	Бессонница, сонливость	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия	Тремор	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	Вертиго	-	-
Нарушения со стороны сердца	-	-	Полиморфная желудочковая тахикардия (<i>Torsades de pointes</i>) (см. раздел 4.4), удлинение интервала QT (см. раздел 4.4)	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (см. раздел 4.4), повышение активности аспартатамино трансферазы (см. раздел 4.4), повышение активности щелочной	Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение уровня билирубина (см. раздел 4.4)	Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4)	-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	фосфатазы в крови (см. раздел 4.4)			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (см. раздел 4.4)	Лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), зуд, повышенное потоотделение	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, алопеция	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	-	Миалгия	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	Слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка,	-	-

* Включая локальную лекарственную сыпь.

Дети

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 через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

Симптомы



Имеются сообщения о передозировке флуконазола, сопровождающейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение

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 препараты системного действия. Производные триазола.

Код АТХ: J02AC01.

Механизм действия

Флуконазол – это противогрибковый препарат группы триазолов. Основным механизмом действия флуконазола заключается в ингибировании реакции 14- α -ланостерол-деметилирования, 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.

Фармакодинамические эффекты

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* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* является к нему резистентной. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и значение эпидемиологического отсечения (epidemiological cut-off value — ECOFF) флуконазола для грибка *C. guilliermondii* выше, чем для грибка *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*.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями минимальной ингибирующей концентрации (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 препаратам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие 1 или более механизмов развития резистентности, демонстрируют высокую МИК флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата *in vivo* и в клинической практике.

Наиболее часто встречающийся механизм развития резистентности у обычно чувствительных видов грибка рода *Candida* связан с целевыми ферментами азолов, отвечающими за биосинтез эргостерола. Устойчивость может быть обусловлена мутацией, повышенной выработкой фермента, механизмами эффлюкса лекарственного препарата или развитием компенсаторных путей.

Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* помимо *C. albicans*, которые зачастую по своей природе являются нечувствительными к флуконазолу (например, (*C. glabrata*) или резистентными (например, *C. krusei*, *C. auris*). В таких случаях требуется 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 чувствительности (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). 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.

Противо- грибковые препараты	Пограничные значения для конкретных видов возбудителей (Ч ≤ / Р >)						Пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя ^А Ч ≤ / Р >
	<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, Р – резистентный

А – пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для определенных видов. Они используются только для микроорганизмов, для которых не установлены конкретные пограничные значения. Прочерк – не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку заболевания, вызванные данным видом микроорганизмов, плохо поддаются терапии этим лекарственным препаратом.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры флуконазола схожи 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% от 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 натощак. 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-ому дню лечения.

Распределение

Объем распределения приблизительно соответствует 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, меченой радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола экскретировалось с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19 (см. раздел 4.5).

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 почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ < 20 мг/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, 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 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/сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/сутки, что составляет примерно 40% от рекомендованной неонатальной дозы (младенцы в возрасте < 2 недель) или 13% от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. 10 пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} 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.

Дети

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. Дополнительные данные были получены в результате исследования благотворительно-испытательного применения.

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 часов) 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 составил 1183 мл/кг (1070-1470 мл/кг) в 1-й

день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (510-2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (1040-1680 мл/кг) на 13-й день.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях эффекты наблюдались только в концентрациях, которые считаются в значительной степени превышающими концентрации у человека, что указывает на небольшую значимость для клинического применения.

Канцерогенез

Флуконазол не продемонстрировал канцерогенного потенциала у мышей и крыс, получавших флуконазол перорально в течение 24 месяцев в дозах 2,5; 5 или 10 мг/кг/сутки (приблизительно в 2-7 раз больше рекомендуемой дозы для человека). У самцов крыс, получавших 5 и 10 мг/кг/сутки флуконазола, отмечалось увеличение частоты возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол, с метаболической активацией и без нее, показал отрицательный результат в тестах мутагенности с 4 штаммами *Salmonella typhimurium* и в системе лимфомы мышей L5178Y. Цитогенетические исследования *in vivo* (на костном мозге мышей после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (человеческие лимфоциты, подвергшиеся воздействию флуконазола в концентрации 1000 мкг/мл), не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не повлиял на фертильность самцов или самок крыс, получавших перорально суточные дозы 5, 10 или 20 мг/кг или парентеральные дозы 5, 25 или 75 мг/кг флуконазола. В дозах 5 или 10 мг/кг не наблюдалось влияния на плод, в дозах 25 и 50 мг/кг и выше наблюдалось увеличение частоты возникновения анатомических нарушений плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки окостенения. В дозах от 80 мг/кг до 320 мг/кг наблюдалось возрастание эмбриолетальности у крыс; аномалии развития плода включали волнистые ребра, незаращение твердого неба и аномальное черепно-лицевое окостенение.

При пероральном приеме 20 мг/кг флуконазола наблюдалась небольшая задержка начала родов, при внутривенном введении 20 мг/кг и 40 мг/кг наблюдались дистония и пролонгирование родов у нескольких самок. Нарушения в процессе родов были отражены незначительным увеличением числа мертворожденных детенышей и снижением выживаемости новорожденных при этих уровнях дозы. Эти эффекты согласуются с видоспецифической способностью высоких доз флуконазола снижать синтез эстрогена. Такое изменение гормонального фона не наблюдалось у женщин, получавших флуконазол (см. раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101)

Кроскармеллоза натрия

Повидон (К30)

Магния стеарат

Железа оксид красный (Е 172)

Лактозы моногидрат



6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 таблетке в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждая 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by.

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь