

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### Флуконазол Медисорб

**Регистрационный номер:** ЛП-003423

**Торговое наименование:** Флуконазол Медисорб

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** флуконазол

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

**Одна капсула содержит:**

**действующее вещество:** флуконазол 50 мг или 150 мг;  
**вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат (сахар молочный); повидон К-30 (поливинилпирролидон среднемoleкулярный); крахмал картофельный; кремния диоксид коллоидный (аэрозоль); магнезия стеарат;  
**состав твердых желатиновых капсул № 2** (для дозировки 150 мг): желатин, титана диоксид, индигокармин, железа оксид желтый;  
**состав твердых желатиновых капсул № 4** (для дозировки 50 мг): желатин, титана диоксид;

**Описание.** Твёрдые желатиновые капсулы № 4 с корпусом белого цвета и крышечкой белого цвета для дозировки 50 мг или твёрдые желатиновые капсулы № 2 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета для дозировки 150 мг. Содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковое средство.

**Код АТХ:** J02AC01

#### Фармакологические свойства

##### Фармакодинамика

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (мютуи штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.* Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренкортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

##### Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиваться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (лано-стерил 14-α-деметилаза), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К такому транспортеру относятся главный фермент, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ – связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам. Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16–32 мкг/мл), рекомендуются применять максимальные дозы флуконазола.

*Candida krusei* следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

##### Фармакокинетика

###### Всасывание

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрации в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола.

###### Распределение

Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (С<sub>max</sub>) через 0,5–1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч. 90% равновесной концентрации достигаются к четвертому или пятому дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки). Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа. Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90% равновесной концентрации ко второму дню. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы плазмы крови – низкое (11–12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрация флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов, больных грибковым менингитом, концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентрации в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сыеротоксичные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

###### Метаболизм и выведение

Препарат выводится в основном через почки; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю – при других показаниях.

###### Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыведения (час)	Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (мкг·ч/мл)
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Многократно – внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

###### Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, С<sub>max</sub> достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – 76,4 ± 20,3 мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и С<sub>max</sub>.

Клиренс креатинина (74 мл/мин), почечный флуконазола, выходящего из клетки в неизменном виде (0–24 ч, 22%) и процент клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже, чем у пациентов более молодого возраста.

#### Показания к применению

**Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:**

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- слизистый кандидоз, в т.ч. орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистого кандидоз;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдение гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;
- дерматомикозы, в т.ч. дерматофития стоп, дерматофития туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо;

**Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:**

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском менингита;
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

###### Флуконазол показан для лечения детей:

Флуконазол применяют для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой; Флуконазол применяют в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприл, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин и амиодарон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- переносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### С осторожностью

- печеночная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с повышенной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;
- одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут;
- потенциально проаритмические состояния у пациентов с множественными факторами

риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

#### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых клинических исследований по применению флуконазола у беременных женщин не проводилось.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5–6 период полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см.раздел «Фармакокинетика»).

Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400–800 мг/сут.). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, нарушение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца.

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.

#### Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется. Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Пациентам, больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

#### Применение у взрослых

1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно применяют 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200–400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6–8 недель. В случае лечения угрожающих жизни инфекциях суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

2. При кокцидиоидомикозе может потребоваться применение препарата в дозе 200–400 мг/сут. Для некоторых инфекций, особенно с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально, терапия может длиться до 2 лет; она составляет 11–24 мес. при кокцидиоидомикозе, 2–17 мес. – при паракоцидиоидомикозе, 1–16 мес. – при споротрихозе и 3–17 мес. – при гистоплазмозе.

3. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза обычно составляет 800 мг в первый день, последующая доза 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

#### Лечение кандидоза слизистой оболочки:

• При орофарингеальном кандидозе насыщающая доза составляет 200–400 мг в первый день, последующая доза: 100–200 мг один раз в сутки в течение 7–21 дней. При необходимости пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

• При кандидурии эффективная доза обычно составляет 200–400 мг/сут при длительности лечения 7–21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.

• При хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют 50–100 мг/сут до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.

• При кандидозе пищевода насыщающая доза 200–400 мг в первый день, последующая доза 100–200 мг/сут. Курс лечения составляет 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.

• Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

• Для предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100–200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

• При хроническом атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

• При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите флуконазол применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня – всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять до 6 месяцев.

#### Лечение дерматомикозов:

• При инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию и при кандидозных инфекциях рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день. Длительность терапии обычно составляет 2–4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия до 6 недель.

• При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300–400 мг один раз в неделю в течение 1–3 недель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в день в течение 2–4 недель.

4. При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3–6 мес и 6–12 мес соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.

5. Для профилактики кандидоза у пациентов со злокачественными опухолями рекомендуемая доза флуконазола составляет 200–400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Пациентам с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм<sup>3</sup> лечение продолжают еще 7 дней.

#### Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Флуконазол применяют один раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг. Для лечения инвазивного кандидоза и криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 6–12 мг/кг/сут.

Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, рекомендованная доза флуконазола составляет 6 мг/кг/сут. Для профилактики грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3–12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых, для детей с почечной недостаточностью).

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата флуконазол в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

#### Применение у пожилых людей

При отсутствии признаков почечной недостаточности флуконазол применяют в обычной дозе. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

#### Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушениями функции почек при многократном применении препарата следует первоначально вводить ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после суточную дозу (в зависимости от показаний) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата. У детей с нарушением функции почек суточная доза препарата следует уменьшить в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

#### Побочное действие

Критерию оценки частоты: очень часто ≥10%; часто ≥1% и <10%; нечасто ≥0,1% и <1%; редко ≥0,01% и <0,1%; очень редко <0,01%, частота неизвестна – невозможно определить на основе имеющихся данных.

Переносимость препарата обычно хорошая.

В клинических и постгисторационных(\*) исследованиях препаратов флуконазола отмечали следующие побочные реакции:

**Нарушения со стороны органов крововеторения и лимфатической системы\*:** редко – анемия, лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

**Нарушения со стороны иммунной системы\*:** анафилаксия (включая ангионевротический отек).

**Нарушения со стороны обмена веществ и питания\*:** редко – повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалькемия.

**Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль, нечасто – головокружение\*, судороги\*, изменение вкуса\*, парестезия, бессонница, сонливость; редко – тремор.

**Нарушения со стороны сердца\*:** редко – увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахистолитическая типа «пируз» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто – боль в животе, диарея, тошнота, рвота\*; нечасто – запор, метеоризм, диспепсия\*, сухость слизистой оболочки полости рта.

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто – повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; нечасто – холестаз, желтуха\*, повышение концентрации билирубина; редко – гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени\*, гепатит\*, гепатоцеллюлярный некроз\*, гепатоцеллюлярное повреждение.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – сыпь; нечасто – кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь; редко – алопеция\*, эксфолиативные поражения кожи\*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица.

**Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** нечасто – миалгия, Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых пациентов, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении данным препаратом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

**Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или производителю. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.**

## Передозировка

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, и в одном случае у 42-летнего пациента, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, после приема 8200 мг флуконазола появились галлюцинации и параноидальное поведение. Пациент был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 часов.

В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в т.ч. поддерживающие меры и промывание желудка). Флуконазол выводится в основном через почки, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирин) при их одновременном приеме.

**Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:**

**Цизаприд:** при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. аритмия желудочковая тахистолитическая типа «пируз» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

**Терфенадин:** при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

**Астемизол:** одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахистолитической типа «пируз» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

**Пимозид:** несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозиды может приводить к угнетению метаболизма пимозиды. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозиды может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахистолитической типа «пируз» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозиды и флуконазола противопоказано.

**Хинидин:** несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахистолитической типа «пируз» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

**Эритромидин:** одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

**Амиодарон:** совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

**Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:**

*Препараты, влияющие на флуконазол:*

**Гидрохлоротиазид:** многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно и диуретики, однако врачу следует это учитывать.

**Рифампицин:** одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25% и длительности периода полувыведения флуконазола на 20%. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

*Препараты, на которые влияет флуконазол:*

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9 и CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

**Алфентанил:** отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

**Амитриптилин, нортриптилин:** увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина *и/или* 5-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала лечения. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

**Амфотериин В:** в исследованиях на мышах (в том числе с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшая аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *S. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.

**Антикоагулянты:** как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

**Азитромицин:** при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

**Бензодиазепины (короткого действия):** после приема внутрь мидазолама флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психо motorные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном приеме однократной дозы триазолама флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, Cmax — на 25-50% и период полувыведения — на 25-50%, благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

**Карбамазепин:** флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

**Блокаторы кальциевых каналов:** некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадинил, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

**Циклоспорин:** у пациентов с трансплантационной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдались. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

**Циклофосфамид:** при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

**Фентанил:** имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно, связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

**Галофантрин:** флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрин в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азольного ряда, увеличивается возможность развития аритмии желудочковой тахистолитической типа «пируз». Совместное их применение не рекомендуется.

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:** при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симавастин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининами. В случае значительного увеличения концентрации креатининами или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

**Лозартан:** флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

**Метадон:** флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):** Cmax и AUC флурбирофена увеличиваются на 23% и 81%, соответственно. Аналогично Cmax и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15% и 82%, соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и цефекоксиба в дозе 200 мг Cmax и AUC цефекоксиба увеличиваются на 68% и 134% соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы цефекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9

(например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП.

**Пероральные контрацептивы:** при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастает на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

**Фентоин:** одновременное применение флуконазола и фентоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фентоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фентоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

**Преднизон:** имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предполагается, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

**Рифабутин:** одновременное применение флуконазола и рифабутин может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутин описаны случаи увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

**Саквинавир:** AUC повышается приблизительно на 50%, Cmax — на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием P-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

**Сиролимус:** повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

**Препараты сульфонилмочевины:** флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глилизид и толбутамид). Пациентам, страдающим сахарным диабетом, можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

**Такролимус:** одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Пациентов, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

**Теофиллин:** при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

**Тофацитиниб:** экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например флуконазол). Возможно, может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба.

**Алкалоид барвинка:** несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

**Витамин А:** имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухли мозга при одновременном применении полностью трансноретиновой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

**Зидовудин:** при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение Cmax и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита, ДД и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней большим СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

**Невирагин:** одновременное применение флуконазола и невирагина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирагина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирагина. Из-за риска повышенного выделения невирагина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

**Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4):** одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57% и 79%, соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы *и/или* уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

**Ивакафтор:** при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором мюковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметила-ивакафтора (M1) в 1,9 раз. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 оди раз в сутки.

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

## Особые указания

Сообщайте о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезли после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты, больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции, сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с иммунодефицитом или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной экссудативной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами**

При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог.

## Форма выпуска

Капсулы 50 мг и 150 мг.

По 1, 2, 4, 7, 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лаковой.

По 30, 50 или 100 капсул в банки полимерные с крышкой.

Каждую банку, или 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

## Срок годности

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

**Хранить в недоступном для детей месте**

## Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Капсулы 150 мг – отпускают без рецепта (для терапии вагинального кандидоза).

## Производитель:

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес: 614113, Россия,

г. Пермь, ул. Гальперина, 6;

Адрес места осуществления производства:

614113, г. Пермь, ул. Причальная, д.16

Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «Медисорб» 614113, Россия, г.Пермь, ул. Гальперина,6

Тел/факс: (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

www.medisorb.ru

