

## **Состав**

*действующее вещество:* fluconazole;

1 таблетка содержит флуконазола 200 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, натрия крахмала (тип А), натрия лаурилсульфат, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), тальк, краситель Понсо 4R (Е 124).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* плоские, круглые таблетки розового цвета с вкраплениями, со скошенными краями, с линией разлома с одной стороны и гладкие с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ J02A C01.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия.

Флуконазол является противогрибковым средством класса триазолов. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилювания, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем к различным системам ферментов цитохрома Р450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг в сутки не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответа на стимуляцию АКТГ (АКТГ) у здоровых добровольцев

мужского пола.

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

#### Чувствительность in vitro.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковой активностью в отношении видов *Candida* наиболее часто встречающихся (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* есть к нему резистентной.

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемичных плесневых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между МПК и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительной клинической ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечения инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

#### Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковых средств. Флуконазол демонстрирует высокую МПК против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции, вызванной *Candida spp.*, другими чем *C. Albicans* видами, часто нечувствительны к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

### Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при введении препарата. 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. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы вдвое превышает обычную суточную дозу.

### Распределение.

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

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

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

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

### Метаболизм.

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов

CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором фермента 2C19.

### Выведение.

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

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

### Почечная недостаточность.

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

Изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста, очевидно, зависят от параметров функции почек.

## **Показания**

Лечение таких заболеваний у взрослых, как:

- криптококковым менингит;
- кокцидиоз;
- инвазивные кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов), при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не уместна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не является целесообразной;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз, разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда показано применять системную терапию,

- дерматофитно онихомикоз, когда применение других лекарственных средств не является целесообразным.

Профилактика таких заболеваний у взрослых, как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
- снижение частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случаев в год)
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

### Дети.

Применять препарат в форме таблеток данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить таблетку, обычно возможно в возрасте от 5 лет.

Флюзак применяют детям для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

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

### **Противопоказания**

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

- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина, амиодарона и эритромицина).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Противопоказано одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

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

*Терфенадин.* Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

*Астемизол.* Совместное применение флуконазола и астемизола может уменьшить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях - до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

*Пимозид и хинидин.* Совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина,

хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

*Эритромицин.* Одновременное применение эритромицина и флуконазола может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано.

*Амиодарон.* Одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к угнетению метаболизма амиодарона. Наблюдалась связь между применением амиодарона и удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

*Галофантрин.* Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследование взаимодействия продемонстрировали, что пероральное применение флуконазола одновременно с едой, приемом циметидина, антацидов или последующим облучением всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

*Рифампицин.* Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращает период полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

*Гидрохлортиазид.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлортиазида у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

#### *Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.*

Флуконазол является мощным ингибитором фермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол является ингибитором 2C19. В дополнение к наблюдаемым / документально подтвержденным взаимодействиям, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

*Альфентанил.* В случае одновременного применения альфентанила в дозе 20 мкг / кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC<sub>10</sub>, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

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

*Амфотерицин В.* Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным иммунитетом дало следующие результаты: с аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

*Антикоагулянты.* Как и при применении других азольным противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематомы, носового кровотечения, желудочно-

кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового или инданедион. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам.*

Назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг / сут и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

*Карбамазепин.* Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

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

*Целекоксиб.* При одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) C<sub>max</sub> и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться уменьшение дозы целекоксиба вдвое.

*Циклофосфамид.* Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, учитывая риск повышения

концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*Фентанил.* Сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же, в исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.* Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию / рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

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

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

*Эверолимус.* Флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

*Сиролимус.* Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

*Такролимус.* Флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за подавления метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений

фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

*Лозартан.* Флуконазол угнетает метаболизм лозартана к его активного метаболита

(Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

*Метадон.* Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может потребоваться корректировка дозы метадона.

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

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

*Фенитоин.* Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени.

Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC<sub>24</sub> фенитоина на 75% и  $C_{min}$  на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

*Преднизон.* Сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшей после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Отмены флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые на протяжении длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения

развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

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

*Саквинавир.* Флуконазол повышает AUC и C<sub>max</sub> саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

*Производные сульфонилмочевины.* При одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамиду) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить регулярный контроль чурку в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теофиллин.* Применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

*Алкалоиды барвинка.* Флуконазол, вероятно, из-за ингибирования CYP3A4, может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

*Витамин А.* Сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноеву кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумор головного мозга данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

*Вориконазол (ингибитор CYP2C9, 2C19 и CYP3A4).* Одновременное применение вориконазола внутрь (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола внутрь (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению максимальной концентрации и AUC вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, приводит снижение дозы и / или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

*Зидовудин.* Флуконазол повышает C<sub>max</sub> и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. Пациенты, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать по развитию побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

*Азитромицин.* При одновременном приеме разовом применении азитромицина и флуконазола в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

*Пероральные контрацептивы.* При применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела - на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

*Ивакафтор.* Одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), повышало экспозицию ивакафтору в 3 раза, а гидроксиметиливакафтору (M1) - в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтору до 150 мг один раз в сутки.

## **Особенности применения**

*Дерматофития.* Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по

эффективности, и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому Флюзак не следует применять для лечения дерматофитии.

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

*Глубокие эндемические микозы.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемичных микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

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

*Недостаточность надпочечников.* Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизоном, описанная в разделе «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

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

Пациенты, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по развитию более тяжелого поражения печени.

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

*Сердечно-сосудистая система.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Сообщалось об очень редких случаях удлинение интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии

типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал Q-.

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

*Галофантрин.* Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

*Аллергические реакции.* При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной / системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применения флуконазола следует прекратить.

*Гиперчувствительность.* В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

*Цитохром P450.* Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих Флюзак и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

*Терфенадин.* Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований влияния препарата Флюзак на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судор при применении препарата Флюзак. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Сообщалось о многочисленных врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечопроменевий синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг / сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечение кокцидиозу. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

Данные, полученные в ходе однократного или повторного применения флуконазола в обычных дозах (<200 мг / сут) нескольким сотням беременных женщин в течение I триместра беременности, не продемонстрировали повышенного риска возникновения побочных реакций у плода.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

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

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 200 мг или меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок исследуемых животных.

### **Способ применения и дозы**

Суточная доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Для большинства случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения

препарата.

При необходимости многократного применения препарата лечения инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

Флуконазол применяют в зависимости от лекарственной формы, перорально или путем инфузии. Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении пути его применения с приема на внутривенный и наоборот.

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

### Взрослые.

#### *Криптококкоз.*

Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза - 200-400 мг/сут. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг/сут в течение неограниченного времени.

#### *Кокцидиоз.*

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сут. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут.

#### *Инвазивные кандидоз.*

Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза - 400 мг/сут. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов гемокультуры и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

#### *Кандидоз слизистых оболочек.*

Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг/сут. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидоз пищевода нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг/сут. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидурии рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сут в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.

Хронический атрофический кандидоз рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут в течение 14 дней.

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек рекомендуемая доза составляет 50-100 мг/сут. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижение иммунитета.

*Предупреждения рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития.*

Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов с подавленным иммунитетом.

*Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией.*

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм<sup>3</sup>.

*Генитальные кандидозы.*

Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.

Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случаев в год) рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

## Дерматомикозы.

Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может длиться до 6 недель.

Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2-4 недель.

Дерматофитно онихомикоз рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до тех пор, пока инфицирован ноготь не будет изменено здоровым. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

## Пациенты пожилого возраста.

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. Ниже).

## Пациенты с почечной недостаточностью.

При разовом применении корректировать дозу флуконазола не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с таблицей 1:

Таблица 1

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

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированный в зависимости от клиренса креатинина.

### Пациенты с нарушением функции печени.

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно.

### Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинической и микологической ответа. Флюзак применяют 1 раз в сутки.

Дозировка препарата для детей с нарушением функций почек приведены ниже. Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью.

### Дети в возрасте от 12 лет.

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

Эффективность и безопасность применения препарата генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на исчерпывающие данные о применении флуконазола детям. Если существует насущная необходимость применения препарата детям (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

### Дети в возрасте от 5 до 11 лет.

Кандидоз слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сут, поддерживающая доза - 3 мг/кг/сут. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидоз, криптококковый менингит доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза составляет 6 мг/кг/сут в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом: доза составляет 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. Дозы для взрослых).

## **Дети**

Применять препарат в форме таблеток этой категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить таблетку, обычно возможно в возрасте от 5 лет (см. «Способ применения и дозы»).

## **Передозировка**

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидального поведения.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

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

## **Побочные реакции**

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

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

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.*

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко: анафилаксия.

*Метаболические и алиментарные расстройства.*

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

*Психические нарушения.*

Нечасто: бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса.

Редко: тремор.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.*

Нечасто: вертиго.

*Со стороны сердца.*

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

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

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

*Гепатобилиарной системы.*

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

Нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярной поражения.

*Со стороны кожи и подкожной ткани.*

Часто: высыпания.

Нечасто: зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, повышенное потоотделение.

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.*

Нечасто: миалгия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.*

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Наличие красителя Понсо 4R (E124) может вызвать аллергические реакции, а метилпарагидроксибензоат (E 218) и пропилпарагидроксибензоат (E 216) может вызвать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

*Дети.*

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований с участием детей сопоставимые с таковыми у взрослых.

*Отчет о подозреваемых побочные реакции.*

Отчет о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого препарата. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с требованиями местного законодательства.

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 2 таблетки в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ФДС Лимитед.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Л-56/57, Фейз II-Д, Верна Индастриал Истейт, Верна, Салсет, Гоа - 403722, Индия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).