

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микосист, 150 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол.

Каждая капсула содержит 150 мг флуконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы размером № 1. Верхняя часть: синяя, непрозрачная (54.038). Нижняя часть: белая, непрозрачная (L 500).

Содержимое капсулы: белый или почти белый порошок, или плотная порошкообразная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Микосист показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для лечения острого вагинального кандидоза, когда местная терапия не применима;
- для лечения кандидозного баланита, когда местная терапия не применима.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Взрослые

При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите препарат применяют однократно внутрь в дозе 150 мг (одна капсула).

Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год) флуконазол 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 вплоть до 6 месяцев.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Препарат Микосист применяют в обычной дозе.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного действующего вещества. При однократном приеме изменения дозы не требуется (см. раздел 4.4). У пациентов с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола начальная доза должна составлять 150 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно показателям клиренса креатина. Пациенты с показателем клиренса креатинина 50 мл/мин и менее должны получать только 75 мг (50 % дозы) флуконазола.

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после сеанса диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата для лечения генитального кандидоза у детей не установлены.

Способ применения

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 часа, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу.

Кандидоз

Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызываемых видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Зачастую они обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют пониженную чувствительность к этому препарату (*C. glabrata*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия по причине неэффективности

первичного лечения. Поэтому при назначении препарата рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат Микосист.

Недостаточность коры надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность коры надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо к флуконазолу. Информация касательно недостаточности коры надпочечников при одновременном применении с преднизолом, описана в разделе 4.5.

Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат Микосист.

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; его признаки исчезали после прекращения терапии.

Пациентов, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

Необходимо проинформировать пациента о характерных симптомах серьезных последствий для печени (значимая астения, анорексия, устойчивая тошнота, рвота и желтуха). Лечение флуконазолом следует немедленно прекратить, а пациенту следует обратиться к врачу.

Сердечно-сосудистая система

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. Флуконазол вызывает увеличение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления. Увеличение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP) (см. раздел 4.5).

В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших флуконазол, были зарегистрированы очень редкие случаи увеличения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*). Среди этих случаев были сообщения о тяжелобольных пациентах с множественными сопутствующими факторами риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и сопутствующая терапия, которые могли внести вклад в развитие нежелательного явления.

Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск развития угрожающей жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*). Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Противопоказан совместный прием препарата Микосист с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, которые метаболизируются посредством изофермента 3A4

цитохрома Р450 (СYP) (см. раздел 4.3 и 4.5).

Галофантрин

Было показано, что галофантрин при приеме в рекомендованных дозах удлиняет интервал QT и является субстратом изофермента СYP3A4. Таким образом, не рекомендуется совместный прием флуконазола и галофантрина (см. раздел 4.5).

Кожные реакции

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS). Пациенты с 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 инвазивными или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Гиперчувствительность

Флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Цитохром Р450

Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента СYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента СYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента СYP2C19. В связи с этим необходимо наблюдать пациентов, принимающих флуконазол совместно с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые метаболизируются с помощью изоферментов СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4 (см. раздел 4.5).

Терфенадин

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. разделы 4.3 и 4.5).

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда описаны случаи развития нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsade de pointes*). В ходе контролируемого клинического исследования было показано, что применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан (см. раздел 4.3).

Терфенадин: в связи с развитием серьезных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, принимавших противогрибковые лекарственные препараты из группы

азолов в сочетании с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих двух препаратов. В одном исследовании при приеме 200 мг флуконазола в сутки увеличения интервала QTc не наблюдалось. В другом исследовании, при приеме флуконазола в дозе 400 мг и 800 мг в сутки было показано, что флуконазол, применяемый в дозе 400 мг в сутки или выше значительно увеличивал концентрацию терфенадина в плазме крови при совместном приеме этих двух препаратов. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг в сутки и более с терфенадином противопоказан (см. раздел 4.3). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг в сутки в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом может снижать клиренс астемизола. Это приводит к увеличению концентрации астемизола в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Пимозид: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменной концентрации пимозида может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Хинидин: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и, в редких случаях, с развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Эритромицин: 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 (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Совместный прием галофантрина и флуконазола может привести к увеличению риска проявления кардиотоксичности препаратов (удлинение интервала QT, *torsade de pointes*) и последующей внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:

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

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

Препараты, влияющие на флуконазол:

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к уменьшению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 25 % и сокращению

периода полувыведения флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

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.

Гидрохлоротиазид: В исследованиях фармакокинетических взаимодействий, совместное применение многократной дозы гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев с флуконазолом, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики.

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, 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.

Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, 2C9, 3A4) увеличивал экспозицию действующего вещества аброцитиниба на 155 %. При совместном применении с флуконазолом дозу аброцитиниба следует скорректировать в соответствии с инструкцией по медицинскому применению аброцитиниба.

Алфентанил: при приеме флуконазола (400 мг) совместно с алфентанилом для внутривенного введения (20 мкг/кг) у здоровых добровольцев показатель AUC₁₀ алфентанила увеличился в 2 раза, вероятно, вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрацию 5-нортриптилина и (или) S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: совместное применение флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и со сниженным иммунным статусом показало следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты: в ходе пострегистрационного применения препарата, как в случае с другими противогрибковыми препаратами из группы азолов, были зафиксированы случаи кровотечений (гематомы, носовое и желудочно-кишечное кровотечения, гематурия и мелена) с увеличением протромбинового времени у пациентов, принимавших варфарин совместно с флуконазолом. При совместном приеме флуконазола и варфарина протромбиновое время увеличивалось в 2 раза, вероятно, в связи с ингибированием метаболизма варфарина посредством изофермента CYP2C9. У пациентов, получающих

антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда совместно с флуконазолом, необходимо тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам, триазолам: после перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Совместный прием 200 мг флуконазола и 7,5 мг мидазолама внутрь приводил к увеличению показателя AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Совместный прием 200 мг флуконазола в сутки и 0,25 мг триазолама внутрь приводил к увеличению показателя AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При совместном приеме флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. В случае, если пациенту, принимающему флуконазол, требуется прием бензодиазепинов, необходимо рассмотреть возможность уменьшения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациента.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина в плазме крови 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, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб: При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

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: сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом, приведшим к смерти пациента, что, вероятно, было связано со взаимодействием фентанила и флуконазола. Более того, при исследовании у здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно уменьшает скорость выведения фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхательной функции. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4, например, аторвастатин и симвастатин, или изоферментом CYP2C9, например, флувастатин (снижение печеночного метаболизма статинов), повышается риск (в зависимости от дозы) развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости

одновременной терапии указанными препаратами следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. Может потребоваться снижение дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата статинов.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, приводят к увеличению концентрации ибрутиниба в плазме крови и могут повышать риск развития токсичности. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (две капсулы) на время применения ингибитора и обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом.

Ивакафтор (отдельно или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса): при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Необходимо снижение дозы ивакафтора (отдельно или в комбинации), в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для ивакафтора (отдельно или в комбинации).

Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

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

Циклоспорин: флуконазол значительно увеличивает концентрацию и AUC циклоспорина. При совместном приеме 200 мг флуконазола в сутки и циклоспорина (2,7 мг/кг в сутки) наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Прием данной комбинации возможен в случае снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: несмотря на отсутствие исследований *in vivo* или *in vitro*, считается, что флуконазол может увеличивать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования изофермента CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол увеличивает концентрации сиролимуса в плазме крови предположительно путем ингибирования метаболизма сиролимуса посредством угнетения изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

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 при применении такролимуса внутривенно не отмечено. Повышение концентрации такролимуса было связано с увеличением нефротоксичности. При приеме внутрь доза такролимуса должна быть снижена в зависимости от его концентрации в крови.

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

Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного применения нельзя

избежать, дозу луразидона необходимо уменьшать в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для луразидона.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): при приеме флурбипрофена совместно с флюконазолом, показатели $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно, по сравнению с приемом одного флурбипрофена. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышаются на 15 % и 82 % соответственно, при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг), по сравнению с показателями, определенными при приеме только рацемической смеси ибупрофена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). 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 приемом НПВП. Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол ингибирует печеночный метаболизм фенитона. Совместный прием 200 мг флуконазола и 250 мг фенитона внутривенно, вызвал увеличение показателя AUC₂₄ и $C_{\min}$ фенитона на 75 % и 128 %, соответственно. Для того чтобы избежать проявления токсичности фенитона, при его совместном применении с флуконазолом, рекомендуется контроль концентрации фенитона 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. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к повышенному метаболизму преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций рифабутина и увеличению его AUC до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. При комбинированной терапии, необходимо принять во внимание симптомы токсичности рифабутина.

Саквинавир: в связи с ингибированием печеночного метаболизма саквинавира посредством изофермента CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина, флуконазол увеличивает показатели AUC и $C_{\max}$ саквинавира приблизительно на 50 % и 55 % соответственно. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не изучалось и может носить более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) приводит к увеличению их периода полувыведения. В случае совместного приема необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, при необходимости следует снизить дозу препарата - производного сульфомочевины.

Теофиллин: в плацебо-контролируемом исследовании по изучению лекарственного взаимодействия, прием флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней приводил к

уменьшению средней скорости плазменного клиренса теофиллина 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. В случае развития симптомов токсического воздействия, необходимо скорректировать терапию.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Рекомендовано снижение дозы тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при одновременном применении с флуконазолом.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %; C_{max} на 80 %), при совместном применении толваптана, субстрата CYP3A4 и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как, повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана согласно его общей характеристики лекарственного препарата и внимательно наблюдать за состоянием пациента на предмет возникновения любых нежелательных реакций, связанных с толваптаном.

Алкалоиды 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 псевдоопухоты головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (внутри по 400 мг каждые 12 часов в первый день, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (внутри 400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % (90 % доверительный интервал (ДИ): 20%, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %), соответственно. Приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола к устранению данного эффекта, не установлено. В случае, если флуконазол применяется непосредственно после вориконазола, рекомендуется наблюдать пациента в отношении развития нежелательных явлений, связанных с вориконазолом.

Зидовудин: при пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45 %, и повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128 %. Пациентов, получающих данную комбинацию препаратов, следует наблюдать в отношении развития нежелательных явлений, связанных с применением зидовудина. Может быть рассмотрено снижение дозы зидовудина.

Азитромицин: влияние однократного перорального приема 1200 мг азитромицина на фармакокинетику 800 мг перорально принятого флуконазола, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина оценивали в ходе открытого, рандомизированного, трехстороннего перекрестного исследования с участием 18 здоровых добровольцев.

Значимых фармакокинетических взаимодействий между флуконазолом и азитромицином не выявлено.

Пероральные контрацептивы: было проведено два исследования по изучению фармакокинетики флуконазола при многократном приеме совместно с комбинированными оральными контрацептивами. При приеме флуконазола в дозе 50 мг значимого влияния на уровень гормонов не наблюдалось, в то время как при приеме 200 мг флуконазола в сутки параметр AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивался на 40 % и 24 % соответственно. Таким образом, многократный прием флуконазола в указанных дозах, вероятно, не оказывает влияния на эффективность комбинированных оральных контрацептивов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

До начала лечения пациентку следует проинформировать о возможных рисках для плода.

После однократного приема рекомендуется обеспечить период вымывания продолжительностью 1 неделю (что соответствует 5–6 периодам полувыведения препарата) перед зачатием (см. раздел 5.2).

При более длительных курсах лечения женщинам детородного возраста можно рекомендовать применение контрацептивных средств на протяжении всего периода лечения и в течение 1 недели после приема последней дозы.

Беременность

Наблюдательные исследования свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного прерывания беременности у женщин, применявших флуконазол в течение первого и (или) второго триместра беременности, по сравнению с женщинами, не применявшими флуконазол или получавшими азольные препараты для местного применения в течение того же периода.

При анализе данных нескольких тысяч беременных женщин, применявших флуконазол в кумулятивной дозе ≤ 150 мг в первом триместре, не было выявлено увеличения общего риска пороков развития плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании применение флуконазола внутрь в первом триместре беременности было связано с небольшим повышением риска развития пороков опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших препарат в кумулятивной дозе ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими азольные препараты для местного применения, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших препарат в кумулятивной дозе более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % CI от 1,05 до 1,58) для пероральной формы флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95 % CI от 1,23 до 3,17) для флуконазола в дозах более 450 мг.

Имеющиеся эпидемиологические исследования пороков развития сердца при применении флуконазола во время беременности дают противоречивые результаты. Однако в метаанализе 5 наблюдательных исследований, объединивших данные нескольких тысяч беременных женщин, применявших флуконазол в первом триместре, было выявлено увеличение риска развития пороков сердца в 1,8–2 раза по сравнению с женщинами, не применявшими флуконазол и (или) получавшими азольные препараты для местного применения.

В отчетах о клинических случаях описан характер пороков развития у младенцев, чьи матери получали флуконазол во время беременности в высоких дозах (400–800 мг в сутки)

в течение 3 месяцев и более для лечения кокцидиоидомикоза. Пороки развития, наблюдаемые у этих младенцев, включают в себя брахицефалию, дисплазию ушных раковин, незаращение переднего родничка, искривление бедренных костей и лучеплечевой синостоз. Причинно-следственная связь между применением флуконазола и этими врожденными пороками развития неясна.

Флуконазол в стандартных дозах и короткими курсами не следует применять во время беременности без явной необходимости.

Флуконазол в высоких дозах и (или) длительными курсами не следует применять во время беременности, за исключением потенциально опасных для жизни инфекций.

Лактация

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. раздел 5.2). Можно не прекращать грудное вскармливание после приема однократной дозы флуконазола 150 мг. Не рекомендуется грудное вскармливание после повторного приема флуконазола или приема высоких доз флуконазола.

При принятии решения о назначении препарата Микосист на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Фертильность

Флуконазол не оказывал влияния на фертильность у крыс мужского и женского пола (см. раздел 5.3).

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

Исследований влияния флуконазола на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог (см. раздел 4.8) при применении препарата Микосист и рекомендовать не водить машину и не приступать к работе с механизмами в случае развития любого из этих симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные явления (от $\geq 1/100$ до $<1/10$) включают головную боль, боль в животе, диарею, тошноту, рвоту, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) на фоне применения флуконазола (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Во время лечения флуконазолом наблюдались и были зарегистрированы перечисленные ниже нежелательные реакции, которые классифицированы по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*</i>		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы*</i>			Анафилаксия	
<i>Нарушения метаболизма и питания*</i>		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
<i>Психические нарушения</i>		Сонливость, бессонница		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Судороги, парестезия, головокружение, изменение вкуса	Тремор	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		Вертиго		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (<i>torsade de pointes</i>) (см. раздел 4.4), Увеличение интервала QT на ЭКГ (см. раздел 4.4)	
<i>Нарушения со стороны</i>	Боль в животе,	Запор,		

<i>желудочно-кишечного тракта</i>	рвота, диарея, тошнота	диспепсия, метеоризм, сухость во рту		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности АЛТ (см. раздел 4.4), повышение активности АСТ (см. раздел 4.4), повышение активности щелочной фосфатазы (см. раздел 4.4)	Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение концентрации билирубина (см. раздел 4.4)	Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4), Гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4)	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь (см. раздел 4.4)	Лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), кожный зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), Синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4), Острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>		Миалгия		

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		Слабость, повышенная утомляемость, астения, лихорадка		
---	--	---	--	--

* включая локальную лекарственную сыпь

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка при необходимости).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Флуконазол является противогрибковым препаратом триазольной группы. Основным механизмом действия препарата заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся важным этапом биосинтеза эргостерола у грибов. Накопление 14-альфа-метил-стерола коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки. Этот процесс возможно лежит в основе противогрибковой активности флуконазола. Было показано, что флуконазол, в сравнении с разными системами фермента Р450 млекопитающих, обладает высокоизбирательной активностью в отношении ферментов Р450 грибов.

Было показано, что прием 50 мг флуконазола в сутки в течение 28 дней не оказывал влияния на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или стероидных гормонов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200 мг – 400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов или на реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона надпочечников у здоровых добровольцев мужского пола. В ходе исследования по изучению взаимодействия с феназоном было показано, что однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на его метаболизм.

Чувствительность *in vitro*

Флуконазол обладает противогрибковой активностью *in vitro* в отношении клинически значимых видов грибов рода *Candida* (в том числе *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Грибы вида *C. glabrata* демонстрируют сниженную чувствительность к флуконазолу, а грибы вида *C. krusei* и *C. auris* — устойчивость к нему. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и эпидемиологическое пороговое значение (ЕСOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* флуконазол был активен в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также в отношении эндемичных плесневых грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

В ходе исследований на животных была выявлена корреляция между величинами МИК и эффективностью препарата при лечении экспериментальных микозов, вызванных грибами *Candida spp.* В клинических исследованиях, была показана практически линейная зависимость 1:1 между AUC и дозой флуконазола. Кроме того, существует прямая, хотя и неидеальная, взаимосвязь между AUC или дозой и клинической эффективностью препарата при лечении кандидоза полости рта и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогичным образом, менее вероятно излечение инфекций, вызванных штаммами с более высокой МИК в отношении флуконазола.

Механизмы резистентности

Грибы рода *Candida spp* выработали большое количество механизмов резистентности к антигрибковым препаратам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, которые

имеют один или более из указанных механизмов резистентности, обладают высокой МИК в отношении флуконазола, что отрицательно сказывается на эффективности препарата *in vivo* и при клиническом применении.

У обычно восприимчивых видов грибка рода *Candida* наиболее часто встречающийся механизм развития резистентности связан с целевыми ферментами азолов, которые ответственны за биосинтез эргостерола. Устойчивость может быть обусловлена мутацией, повышенным продуцированием фермента, механизмами активного выведения препарата из микробной клетки или развитием компенсаторных путей.

Имеются сообщения о суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто обладают пониженной чувствительностью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). В таких случаях инфекций может потребоваться другой тип противогрибковой терапии.

Механизмы резистентности не были полностью изучены для некоторых видов, обладающих природной устойчивостью (*C. krusei*), или недавно выявленных видов *Candida* (*C. auris*).

Пограничные значения чувствительности (в соответствии с руководством EUCAST)

На основании данных анализа соотношения фармакокинетики/фармакодинамика (ФК/ФД), определенной *in vitro* чувствительности штаммов, а также клинического ответа согласно EUCAST-AFST (Европейский комитет по анализу антимикробной чувствительности - субкомитет по определению чувствительности грибов) были определены пограничные значения для флуконазола в отношении грибов рода *Candida* (EUCAST Обоснование применения флуконазола (2020)-версия 3; Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам, противогрибковым препаратам, таблицы пограничных значений для интерпретации МИК, версия 10.0, действительна с 04.02.2020). Они были разделены на невидоспецифичные пограничные значения, которые, как правило, определены на основании соотношения ФК/ФД и являются независимыми распределениями МИК конкретных штаммов, а также видоспецифичные пограничные значения у тех видов, наиболее часто связанных с инфекционными заболеваниями человека. Эти пограничные значения приведены в таблице ниже:

Противогрибковый препарат	Видоспецифичные пограничные значения (S≤/R>), мг/л						Невидоспецифичные пограничные значения ^A S≤/R>, мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001* /16	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствительны, R = устойчивы

^A = невидоспецифичные пограничные значения были определены преимущественно на основании соотношения ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов микроорганизмов. Они используются только в отношении организмов, которые не имеют специфических пограничных значений.

-- - анализ чувствительности не рекомендован, поскольку данные виды не являются целевыми для данного

лекарственного препарата.

* - все штаммы *C. glabrata* относятся к категории I. МИК в отношении *C. glabrata* следует интерпретировать как устойчивую, если значения превышают 16 мг/л. Категория чувствительности ($< 0,001$ мг/л) предназначена для того, чтобы избежать ошибочной классификации штаммов «I» как штаммов «S». «I» - чувствительный при повышенном воздействии: микроорганизм классифицируется как чувствительный при повышенном воздействии, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха при увеличении степени воздействия препарата за счет корректировки режима дозирования или повышения его концентрации в месте инфекции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь.

Абсорбция

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. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума через 0,5–1,5 ч после приема флуконазола натошак. 90 % равновесной концентрации достигаются к четвертому или пятому дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко второму дню.

Распределение

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

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

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации флуконазола, которые превышают сывороточные. 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.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется в незначительной степени. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11 % препарата выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел 4.5). Кроме того, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет примерно 30 часов. Препарат выводится в основном почками: 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивается с 30 до 98 часов. Как следствие, требуется снижение дозы препарата. Флуконазол удаляется при гемодиализе и, в меньшей степени, при перитонеальном диализе. После трех часов гемодиализа, из крови выводится около 50 % флуконазола.

Фармакокинетика во время лактации

В ходе исследования фармакокинетики с участием 10 женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг флуконазола. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации, составляющей приблизительно 98 % от концентрации флуконазола в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация составляла 2,61 мг/л по истечении 5,2 часов после приема препарата. Расчетная суточная доза флуконазола, которую младенец получает с грудным молоком (при условии, что средний объем потребления молока равен 150 мл/кг в сутки), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в сутки, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной дозы для младенцев при лечении кандидоза слизистых.

Лица пожилого возраста

В фармакокинетическое исследование было включено 22 пациента в возрасте от 65 лет и старше, получающие однократно внутрь 50 мг флуконазола. Десять из указанных пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – $76,4 \pm 20,3$ мкг*ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Одновременный прием диуретиков и флуконазола не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} .

Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0–24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов был ниже по сравнению с молодыми. Таким образом, изменение распределения флуконазола у пожилых пациентов, вероятно, связано со снижением характеристик почечной функции у данной группы пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эффекты флуконазола в доклинических исследованиях наблюдались только при значениях воздействия препарата, значительно превышающих значения воздействия у человека, что свидетельствует о незначительном значении этих эффектов для клинического применения препарата.

Канцерогенез

При изучении флуконазола у мышей и крыс, получавших препарат перорально в течение 24 месяцев в дозах 2,5, 5 или 10 мг/кг в сутки (примерно в 2–7 раз выше рекомендованной дозы для человека), результатов, свидетельствующих о возможных канцерогенных свойствах препарата, получено не было. У самцов крыс, получавших флуконазол в дозе 5 и 10 мг/кг в сутки, была увеличена частота развития гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол с метаболической активацией или без нее, показал отрицательные результаты в анализе на мутагенность при использовании 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и системы L5178Y клеток лимфомы мыши. В ходе цитогенетических исследований *in vivo* (клетки костного мозга мыши после перорального применения флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека, подвергнутые воздействию флуконазола в дозе 1000 мкг/мл) не было получено доказательств хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не оказывал влияния на репродуктивную систему самцов или самок крыс, получавших препарат перорально в суточных дозах 5, 10 или 20 мг/кг или парентерально в дозах 5, 25 или 75 мг/кг.

В дозах от 5 до 10 мг/кг препарат не оказывал влияния на плод; увеличение частоты развития анатомических изменений (добавочные ребра, расширение почечной лоханки), а также задержки в остеогенезе наблюдались при применении препарата в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и выше. При дозе от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба и отклонения в формировании челюстно-лицевых костей.

Начало родов немного задерживалось при пероральном введении препарата в дозе 20 мг/кг, кроме того, у некоторых самок, получавших препарат внутривенно в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг, наблюдалось увеличение продолжительности родов и их затруднение. Отклонения также проявлялись в виде некоторого увеличения количества мертворожденного потомства и снижения младенческой выживаемости при применении указанных доз препарата. Описанное влияние на роды согласуется с видоспецифичным снижением уровня эстрогенов, вызванным высокими дозами флуконазола. У женщин, получавших флуконазол, подобного рода изменений уровня гормонов не отмечалось (см. раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Тальк

Повидон-К30

Крахмал кукурузный

Лактоза (безводная)

Состав капсулы

Титана диоксид Цв. И. 77891, Е 171

Индиго кармин Цв. И. 73015, Е 132

Желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

1 капсула в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 2 или 4 блистера в картонной пачке с листком-вкладышем.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закаяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-22

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005615)-(РГ-RU)

ЛП-№(005615)-(ГП-AM)

ЛП-№(005615)-(ГП-KZ)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска без рецепта.

Общая характеристика лекарственного препарата Микосист доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.