ЛП-№(002006)-(РГ-RU) от 14.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол Медисорб, 50 мг, капсулы.

Флуконазол Медисорб, 150 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол.

Флуконазол Медисорб, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Флуконазол Медисорб, 150 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 150 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Флуконазол Медисорб, 50 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы № 4 с корпусом белого цвета и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Флуконазол Медисорб, 150 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы № 2 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета. Содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Флуконазол Медисорб показан к применению при следующих грибковых инфекциях (см. раздел 5.1.).

Препарат Флуконазол Медисорб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- криптококковый менингит (см. раздел 4.4.);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- кокцидиоидомикоз (см. раздел 4.4.);
- инвазивный кандидоз;
- слизистый кандидоз, в т.ч. орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- рецидивирующий вагинальный кандидоз, когда местная терапия не применима;
- дерматомикозы, в т.ч. дерматофития стоп, дерматофития туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

Препарат Флуконазол Медисорб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для профилактики:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива;
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящие химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел 5.1.).

Препарат Флуконазол Медисорб показан к применению у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет для лечения:

- слизистый кандидоз (орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода), инвазивный кандидоз, криптококковый менингит и профилактика кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой.
- в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива (см. раздел 4.4.).

Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того, как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антиинфекционную терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу подбирают с учетом природы и тяжести грибковой инфекции. Лечение тех видов инфекций, которые требуют применения многократных доз, следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву грибковой инфекции.

Взрослые

Криптококкоз

- Лечение криптококкового менингита: насыщающая доза составляет 400 мг в первые сутки; поддерживающая доза составляет 200–400 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет, как правило, по крайней мере, 6–8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
- Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов: рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в сутки в течение неограниченного периода времени.

Кокцидиоидомикоз

Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: 11–24 месяца или больше, в зависимости от реакции пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки.

Инвазивный кандидоз

Насыщающая доза составляет 800 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 400 мг один раз в сутки. В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии составляет 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Лечение кандидоза слизистых оболочек

- Орофарингеальный кандидоз: насыщающая доза составляет 200–400 мг в первые сутки; поддерживающая доза составляет 100–200 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: 7–21 день (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- Кандидоз пищевода: насыщающая доза составляет 200–400 мг в первые сутки; поддерживающая доза составляет 100–200 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
- Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200–400 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: 7–21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
- Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: 14 дней.
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50–100 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: до 28 дней, но длительность лечения может быть увеличена в зависимости от степени тяжести инфекции или функции иммунной системы.

Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов

- Орофарингеальный кандидоз: рекомендуемая доза составляет 100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения: в течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
- Кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения: в течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.

Генитальный кандидоз

- Рецидивы вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год) (лечение и профилактика): рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз через три дня – всего 3 дозы (в первый, четвертый и седьмой день), с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе 150 мг один раз в неделю. Продолжительность лечения при приеме поддерживающей дозы составляет 6 месяцев.

Дерматомикоз

- Дерматофития стоп, дерматофития туловища, дерматофития паха, кандидозы: рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения: 2–4 недели, но для лечения дерматофитии стоп может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300–400 мг один раз в неделю продолжительностью 1–3 недели. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в сутки продолжительностью 2–4 недели.
- Дерматофития ногтей (онихомикоз): рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Курс лечения следует продолжать до полной замены инфицированного ногтя (пока не отрастет здоровый ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластинки остаются деформированными.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией

Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм^3.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного действующего вещества. При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола начальная доза должна составлять от 50 мг до 400 мг, в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточную дозу препарата (в зависимости от показаний), принимаемую после начальной нагрузочной дозы, следует подбирать в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Процент рекомендуемой дозы**
>50	100%
≤50 (без гемодиализа)	50%
Гемодиализ	100% после каждого гемодиализа

Пациентам, находящимся на гемодиализе, необходимо после каждого сеанса принимать 100% рекомендуемой дозы препарата. В дни, свободные от гемодиализа, пациентам следует принимать меньшую дозу препарата, зависящую от величины клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг в сутки. Как и в случае лечения соответствующих инфекций у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Флуконазол применяют ежедневно 1 раз в сутки.

Информация о дозировании для пациентов детского возраста с нарушением функции почек приведена в пункте «Пациенты с нарушением функции почек». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились.

Дети от 6 до 11 лет

Кандидоз слизистых оболочек

Нагрузочная доза составляет 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в сутки. Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять нагрузочную дозу.

Инвазивный кандидоз, криптококковый менингит

Рекомендуемая доза составляет от 6 до 12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия в целях профилактики рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов

Рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг один раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Профилактика кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов

Рекомендуемая доза составляет от 3 до 12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в пункте «Взрослые»).

Подростки от 12 до 17 лет

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

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

безопасности применения флуконазола по другим показаниям у детей приведены в разделе 4.8. При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), доза должна быть та же, что и для взрослых.

Дети от 0 до 6 лет

Препарат Флуконазол Медисорб не следует применять у детей в возрасте от 0 до 6 лет для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Флуконазол может назначаться внутрь (капсулы, порошок для приготовления суспензии) или внутривенно (раствор для инфузии), способ применения зависит от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на пероральный прием или наоборот не требуется менять суточную дозу препарата.

В зависимости от возраста, массы тела и дозирования врачу следует назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозу препарата. Препарат в форме капсул не пригоден для применения у новорожденных и маленьких детей. Существуют жидкие лекарственные формы флуконазола для приема внутрь, которые лучше подходят для данной возрастной группы пациентов.

Капсулы принимают внутрь, целиком, не открывая и не разжевывая, запивая стаканом воды, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флуконазолу или к азольным веществам со сходной флуконазолу структурой, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременное применение терфенадина у пациентов, которые получают флуконазол многократно в суточной дозе 400 мг или выше (по данным исследования лекарственного взаимодействия многократных доз) (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.);
- детский возраст до 6 лет (для данной лекарственной формы);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

С осторожностью

- нарушение функции печени;
- нарушение функции почек;
- появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;
- одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сутки;
- потенциально проаритмические состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

Особые указания

Дерматофития волосистой части головы

По данным исследования применения флуконазола для лечения дерматофитии волосистой части головы у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил <20 %. Поэтому Флуконазол Медисорб не следует применять для лечения дерматофитии волосистой части головы.

Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Глубокие эндемичные микозы

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Почки

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

Надпочечниковая недостаточность

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность коры надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Информацию касательно недостаточности коры надпочечников при одновременной терапии преднизоном см. в разделе 4.5.

Гепатобилиарная система

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат Флуконазол Медисорб.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента.

Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии.

Пациенты с отклонениями лабораторных показателей функции печени во время терапии флуконазолом должны находиться под постоянным наблюдением с целью предупреждения развития более серьезных повреждений печени.

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

Сердечно-сосудистая система

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на электрокардиограмме (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 удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*). Среди этих случаев были сообщения о тяжелобольных пациентах с множественными сопутствующими факторами риска, такими как структурное заболевание сердца, электролитные нарушения и применение сопутствующих препаратов, которые также могли повлиять на ситуацию. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*). У пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Противопоказано одновременное применение других лекарственных препаратов, о которых известно, что они увеличивают интервал QT и метаболизируются цитохромом P450 (CYP) 3A4 (см. разделы 4.3. и 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Галофантрин

Было показано, что галофантрин увеличивает интервал QTc при рекомендуемой терапевтической дозе и является субстратом CYP3A4. Поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Дерматологические реакции

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Сообщалось о развитии лекарственных кожных реакций, сопровождающихся эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS). Пациенты, больные синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом), более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных 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

Были зафиксированы редкие случаи анафилаксии (см. раздел 4.3).

Цитохром Р450

Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

Терфенадин

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

Кандидоз

Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызванных разными видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Эти виды часто обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют снижение чувствительности к флуконазолу (*C. glabrata*). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Вспомогательные вещества

Препарат Флуконазол Медисорб содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: у пациентов при одновременном применении флуконазола и цизаприда наблюдалось развитие нежелательных реакций (НР) со стороны сердца, в т. ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному увеличению плазменных концентраций цизаприда и удлинению интервала QTc. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3.).

Терфенадин: в связи с развитием серьезных сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сутки и 800 мг/сутки было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сутки или выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сутки или более с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3.). При применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом может привести к снижению клиренса астемизола. Повышенная концентрация астемизола в плазме крови может приводить 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo*, считается, что одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3.).

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма хинидина. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, 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 повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3.).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов:

Галофантрин: флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности:

Амиодарон: одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Следует соблюдать осторожность при необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг).

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

Лекарственные препараты, влияющие на флуконазол:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гидрохлоротиазид: в фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлоротиазида здоровыми добровольцами, получавшими флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозировку флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

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

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, или одновременно с циметидином, или антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Лекарственные препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных / установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, метаболизируемых CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после прекращения лечения (см. раздел 4.3.).

Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155 %. При одновременном применении аброцитиниба с флуконазолом следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его общей характеристике лекарственного препарата.

Алфентанил: у здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC_{10} алфентанила (вероятно, за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

измерить в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: при одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты: в период пострегистрационного наблюдения, как и для других противогрибковых препаратов (производных азола), поступали сообщения о развитии кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда одновременно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов.

Бензодиазепины короткого действия (например, мидазолам и триазолам): после перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30%. Необходимо учитывать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 способен увеличивать системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг выявления НР.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сутки) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводило к повышению сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина сыворотки.

Фентанил: сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял выведение фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. 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 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2C9 (такими как флувастатин (снижение печеночного метаболизма статина)), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается (в зависимости от дозы). В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и контролировать концентрацию креатинкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. Могут понадобиться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для статинов.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки (2 капсулы) на время применения ингибитора и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса): одновременное применение с ивакафтором, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) – в 1,9 раза. Необходимо снизить дозу ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивафактора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами).

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 повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сутки) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения изофермента CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеином. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус: флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении за счет ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

нефротоксичности. Дозу такролимуса при приеме внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в общей характеристике лекарственного препарата для луразидона.

Метадон: флуконазол способен повышать концентрацию метадона в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): при одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена увеличивались на 23% и 81%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг) C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] повышались на 15% и 82%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). В случае одновременного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг с целью выявления НР и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC_{24} и C_{min} фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов следует контролировать концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин: флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира приблизительно на 50% и 55%, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не изучалось, оно 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, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теофиллин: в плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18%. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина. При появлении признаков токсичности терапию следует скорректировать.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200%, C_{max} на 80%) при одновременном применении толваптана, субстрата CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана согласно его общей характеристике лекарственного препарата и внимательно наблюдать за состоянием пациента на предмет возникновения любых НР, связанных с толваптаном.

Алкалоиды барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен увеличивать концентрации алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к развитию нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития НР со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которая исчезла после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения НР со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 часов в первый день, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к увеличению C_{max} и AUC вориконазола в среднем 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. При применении вориконазола одновременно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов с целью выявления возникновения НР, связанных с применением вориконазола.

Зидовудин: при пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45% и повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128%. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных препаратов, должны находиться под наблюдением с целью выявления НР, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

Азитромицин: для установления влияния однократного перорального приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его однократном пероральном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

Пероральные контрацептивы: было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40% и 24%, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты наблюдательного исследования указывают на повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом триместре беременности.

Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг на протяжении первого триместра, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими топические препараты группы азолов, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05–1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Описаны случаи множественных врожденных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400–800 мг/сутки) для лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.).

Прежде чем забеременеть, рекомендуется выдержать период вымывания продолжительностью около 1 недели (что соответствует 5–6 периодам полувыведения) после применения одной дозы или прекращения курса лечения (см. раздел 5.2.).

Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

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

Лактация

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. раздел 5.2.). Кормление грудью можно продолжать после однократной дозы флуконазола 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола 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 НР у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Фертильность

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

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

Исследования влияния флуконазола на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении флуконазола (см. раздел 4.8.) и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) в связи с лечением флуконазолом (см. раздел 4.4.).

Чаще всего (≥ 1/100, но < 1/10) регистрировались такие НР как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Резюме нежелательных реакций

Во время терапии флуконазолом наблюдались и были зарегистрированы перечисленные ниже НР. Частота НР определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥1/10000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия.

Редко: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: пониженный аппетит.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Психические нарушения

Нечасто: бессонница, сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия.

Редко: тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Редко: увеличение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes*) (см. раздел 4.4.).

Желудочно-кишечные нарушения

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

Нечасто: метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (см. раздел 4.4.).

Нечасто: кожный зуд, крапивница (см. раздел 4.4.), повышенное потоотделение, лекарственная сыпь (включает в себя локальную лекарственную сыпь) (см. раздел 4.4.).

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

Неизвестно: лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка.

Дети

Характер и частота НР, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследований, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением таковых при применении по показанию генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о передозировке флуконазолом в дозировке 50 мг, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение

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

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает концентрацию 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

Флуконазол – это противогрибковый препарат триазольной группы. Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р450 млекопитающих.

Было показано, что терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе от 200–400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов или их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

пола. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Фармакодинамические эффекты

Чувствительность in vitro

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка рода *Candida* (включая *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*).

C. glabrata проявляет пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и значение эпидемиологической точки отсечения (epidemiological cut-off value – ECOFF) флуконазола для грибка *C. guilliermondii* выше, чем для грибка *C. albicans*.

Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемических плесневых грибков *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Механизмы развития резистентности

У представителей рода *Candida* обнаружен ряд защитных механизмов против воздействия антимикотиков группы азолов. Для грибковых штаммов, выработавших один или несколько таких механизмов резистентности, МИК флуконазола является более высокой, что негативно сказывается на эффективности препарата *in vivo* и в клинических условиях.

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

Поступали сообщения о суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans,* которые часто обладают естественно низкой чувствительностью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei, C. auris*). Для таких инфекций требуется применение альтернативной антигрибковой терапии. Для некоторых видов *Candida*, обладающих природной резистентностью к флуконазолу, таких как *C. krusei*, или недавно появившихся, таких как *C. auris*, механизмы резистентности полностью не ясны.

Пограничные значения чувствительности

Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)

Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы значения чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* («Обоснование применения флуконазола EUCAST (2020)» – редакция 3; комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам, противогрибковым препаратам, таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации МИК, версия 10.0, действительна с 04 февраля 2020 г.).

Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже.

Противо-грибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч≤/Р>), мг/л						Границы чувствительности, которые не зависят от вида[A] Ч≤/Р>, мг/л
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/ 16	–	2/4	2/4	2/4

Ч – чувствительный; Р – резистентный.

А – границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организмов, которые не имеют специфического пограничного значения.

Прочерк – не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид микроорганизмов плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и при приеме внутрь.

Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) составляет более 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума через 0,5–1,5 ч после приема флуконазола натощак. 90% равновесной концентрации достигаются к 4–5-му 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 2-му 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 концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций в плазме крови.

Высокая концентрация флуконазола в коже, которая превышает концентрацию в сыворотке, достигается благодаря его скоплению в роговом слое кожи, эпидермисе-дерме и в поту, выделяемом экзокринными железами. Аккумуляция флуконазола происходит 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 составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после его 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 в незначительной степени подвергается метаболизму. Циркулирующие метаболиты не обнаружены. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел 4.5.), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет приблизительно 30 часов. Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В исследованиях на животных выявлена зависимость между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных микозов, обусловленных грибком рода *Candida*. В клинических исследованиях имело место практически линейное отношение 1 : 1 между AUC и дозой флуконазола. Существует хотя и прямая, но неполная взаимосвязь между показателем AUC или дозой и успешным клиническим ответом кандидоза ротовой полости и в меньшей степени кандидемии на терапию. Аналогичный метод лечения в меньшей степени подходит для лечения инфекций, вызванных штаммами с высокой МИК флуконазола.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения флуконазола увеличивался с 30 до 98 часов. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Лица пожилого возраста

Было проведено фармакокинетическое исследование с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые принимали перорально однократную дозу флуконазола 50 мг. Десять из них одновременно принимали диуретики. Через 1,3 часа после приема дозы значение C_{max} составило 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – 76,4±20,3 мкг•ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и $C_{max.}$

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 пациентов пожилого возраста ниже по сравнению с молодыми. Таким образом, изменение фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста обусловлено снижением характеристик почечной функции для данной группы.

Фармакокинетика во время лактации

В фармакокинетическом исследовании у десяти лактирующих женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрации флуконазола в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг флуконазола. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в концентрации, составляющей в среднем примерно 98% от концентрации в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л через 5,2 часа после применения дозы. Расчетная суточная доза флуконазола, получаемая из грудного молока (при условии среднего объема потребления молока 150 мл/кг/сутки), в зависимости от средней пиковой концентрации в молоке, составляет 0,39 мг/кг/сутки, что составляет примерно 40% от рекомендуемой дозы для новорожденных (возрастом < 2 недель) или 13% от рекомендованной дозы для младенцев при кандидозе слизистых оболочек.

Дети

Были проанализированы фармакокинетические показатели 113 детей, участвовавших в 5 исследованиях: 2 исследования однократного применения, 2 исследования с использованием многократных доз и исследование с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования было невозможно интерпретировать из-за изменения способа применения в процессе исследования. Дополнительные данные были получены в результате исследования благотворительно-испытательного применения.

После применения 2–8 мг/кг флуконазола в плазме у детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет их показатель AUC составил 38 мкг*ч/мл на единицу дозирования 1 мг/кг. После применения многократных доз средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы колебалась между 15 и 18 часами, а объем распределения составил примерно 880 мл/кг. После однократного применения препарата наблюдался более длительный период полувыведения из плазмы, который составлял приблизительно 24 часа. Эти данные можно сравнить с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после его однократного введения в объеме 3 мг/кг внутривенно детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у данной возрастной группы составил примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен исследованием фармакокинетики для недоношенных новорожденных. Средний возраст пациентов на момент применения первой дозы составлял 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес при рождении – 0,9 кг (диапазон от 0,75 до 1,10 кг) среди 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 28 недель. Семь пациентов прошли полный курс лечения согласно протоколу; каждые 72 часа им вводили внутривенно флуконазол в дозе 6 мг/кг, в общей сложности не более пяти доз. Средний период полувыведения (в часах) составлял 74 (диапазон 44–185) в 1-й день, а затем сократился в среднем до 53 (диапазон 30–131) на 7-й день и до 47 (диапазон 27–68) на 13-й день. Площадь под

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

фармакокинетической кривой (мкг × ч/мл) составляла 271 (диапазон 173–385) в 1-й день, затем увеличилась в среднем до 490 (диапазон 292–734) на 7-й день и сократилась в среднем до 360 (диапазон 167–566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070–1470) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 (диапазон 510–2130) на 7-й день и до 1328 (диапазон 1040–1680) на 13-й день.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при значениях воздействия, значимо превышавших значения воздействия у человека, что свидетельствует о несущественном значении этих эффектов для клинического применения.

Канцерогенез

В исследованиях на мышах и крысах, которые в течение 24 месяцев получали пероральные дозы по 2,5, 5 или 10 мг/кг/сутки (что примерно в 2–7 раз выше рекомендуемой дозы для человека), флуконазол не выявил канцерогенного потенциала. Самцы крыс, получавшие 5 и 10 мг/кг/сутки, имели повышенную частоту возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, давал отрицательные результаты в тестах на мутагенность у 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и в клетках лимфомы L5178Y у мышей. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки мышиного костного мозга после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не повлиял на фертильность самцов и самок, которые получали препарат перорально в суточной дозе 5, 10 или 20 мг/кг или парентерально в дозе 5, 25 или 75 мг/кг. При дозе 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось; при дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались более частые анатомические мутации плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в образовании костного вещества. При дозе от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба, аномальное черепно-лицевое окостенение.

При пероральном введении дозы 20 мг/кг происходила небольшая задержка в наступлении родов, а при внутривенном введении доз по 20 мг/кг и 40 мг/кг у некоторых самок наблюдалась дистоция и увеличение продолжительности родов. Нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

родовой деятельности отражались в незначительном увеличении количества мертворожденных детенышей и снижении выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды связано со свойственным данному виду снижением уровня эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. У женщин, которые проходили лечение флуконазолом, подобных гормональных изменений не наблюдалось (см. раздел 5.1.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Флуконазол Медисорб, 50 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Повидон К-30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)

Крахмал картофельный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Состав твёрдых желатиновых капсул № 4

Корпус капсулы

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид

Желатин

Флуконазол Медисорб, 150 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Повидон К-30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)

Крахмал картофельный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Состав твёрдых желатиновых капсул № 2

Корпус капсулы

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Индигокармин

Титана диоксид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Краситель железа оксид желтый

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Для дозировки 150 мг количество лекарственного препарата предполагает более 1 капсулы в упаковке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

Адрес электронной почты: info@medisorb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

Адрес электронной почты: info@medisorb.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 44
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002006)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 марта 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Флуконазол Медисорб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.