

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол-Тева, 50 мг, капсулы

Флуконазол-Тева, 100 мг, капсулы

Флуконазол-Тева, 150 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол

Флуконазол-Тева, капсулы, 50 мг

Каждая капсула содержит 50 мг флуконазола.

Флуконазол-Тева, капсулы, 100 мг

Каждая капсула содержит 100 мг флуконазола.

Флуконазол-Тева, капсулы, 150 мг

Каждая капсула содержит 150 мг флуконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Флуконазол-Тева, капсулы, 50 мг

Твердые желатиновые капсулы №4 с непрозрачными крышкой светло-голубого цвета и корпусом белого цвета.

Флуконазол-Тева, капсулы, 100 мг

Твердые желатиновые капсулы №2 с непрозрачными крышкой темно-голубого цвета и корпусом белого цвета.

Флуконазол-Тева, капсулы, 150 мг

Твердые желатиновые капсулы №1 с непрозрачными крышкой и корпусом светло-голубого цвета.

Содержимое капсул: однородный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Флуконазол-Тева показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет.

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- Криптококкового менингита (см. раздел 4.4.).
- Кокцидиоидомикоза.
- Инвазивного кандидоза.
- Слизистого кандидоза, в т.ч. орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кожно-слизистого кандидоза.
- Хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно.
- Вагинального кандидоза, острого или рецидивирующего, когда местная терапия не применима.
- Кандидозного баланита, когда местная терапия не применима.
- Дерматомикозов, в т.ч. дерматофитии стоп, дерматофитии туловища, паховой дерматофитии, разноцветного лишая и кожных кандидозов, когда показано системное лечение.
- Дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- Рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива.
- Рецидивов 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).

Препарат Флуконазол-Тева показан для применения у детей от 3 лет:

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

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.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот, изменения суточной дозы не требуется. Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Пациентам со СПИДом и криптококковым менингитом или

рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

Взрослые

1. При криптококковом менингите в первый день обычно применяют препарат в дозе 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сутки можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

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

3. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза - 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

4. Лечение кандидоза слизистой оболочки

- При орофарингеальном кандидозе насыщающая доза: 200-400 мг в первый день, последующая доза: 100-200 мг один раз в сутки в течение 7-21 дней. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.

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

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

- При хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют 50-100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести течения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.

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

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

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

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

6. Лечение дерматомикозов

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

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

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

7. Для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со злокачественными опухолями рекомендуемая доза флуконазола составляет 200-400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм³, лечение продолжают еще 7 дней.

Особые группы пациентов

Применение у пожилых людей

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

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты, находящиеся на регулярном гемодиализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса гемодиализа. В день, когда гемодиализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг в сутки.

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

Младенцы, дети дошкольного и школьного возраста (от 28 дней до 11 лет)

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сутки. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.

Для лечения инвазивного кандидоза и криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, рекомендованная доза флуконазола составляет 6 мг/кг/сутки.

Для профилактики грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цито-токсической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг/сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для пациентов с почечной недостаточностью).

Подростки (в возрасте 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 со взрослыми пациентами. 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 безопасности применения препарата 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.

Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней)

Выведение флуконазола у новорожденных происходит медленно. Фармакокинетических данных по режиму дозирования для доношенных новорожденных очень мало (см. раздел 5.2).

Возрастная группа	Режим дозирования	Рекомендации
Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней)	Каждые 72 часа применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев,	Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 72 часа

	детей дошкольного и школьного возраста	
Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней)	Каждые 48 часов применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев, детей дошкольного и школьного возраста	Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 48 часов

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

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Капсулы 50 мг и 100 мг следует проглатывать целиком, запивая водой.

Капсулы 150 мг необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или веществам со сходным с флуконазолом азол-содержащим химическим строением;
- 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 и хинидин (см. раздел 4.5);
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 препарат 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 паракокцидиомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз, гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат (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 преднизолом см. в разделе 4.5.

Гепатобилиарная система

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат.

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 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).

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 Лайела). Сообщалось о развитии лекарственной кожной реакции, сопровождающейся эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS). Пациенты, больные 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 P450

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*. Они 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 после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности разных видов *Candida* к флуконазолу (см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

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

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой капсуле, то есть, по сути, “не содержит натрия”.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано

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

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3.). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

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

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

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

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.

Следует соблюдать осторожность или избегать одновременного применения с флуконазолом

Амиодарон: применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг).

Лемборексант: Одновременное применение флуконазола приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза, соответственно, что, как ожидается, приведет к увеличению риска нежелательных реакций, таких как сонливость. Следует избегать одновременного применения флуконазола и лемборексанта.

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

Препараты, влияющие на флуконазол

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

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

Препараты, на которые влияет флуконазол

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является ингибитором изоферментов CYP2C19. Кроме того, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении 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 CYP2C19, 2C9, 3A4) увеличивал экспозицию активного вещества аброцитиниба на 155%. При одновременном применении с флуконазолом скорректируйте дозу аброцитиниба в соответствии с инструкцией по применению аброцитиниба.

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

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

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

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

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

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

При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20-32 % и период полувыведения - на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

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

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития нежелательных реакций.

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.

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

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

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

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови, в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, поэтому совместное применение их не рекомендуется.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин (снижение

печеночного метаболизма статинов)), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается (в зависимости от дозы). В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов 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. Могут потребоваться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, как указано в инструкции по применению статинов.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и могут повышать риск токсичности. Если применение комбинации препаратов не удастся избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба, как указано в инструкции по медицинскому применению ибрутиниба, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Ивакафтор (отдельно или в сочетании с препаратами того же терапевтического класса): одновременное применение с ивакафтором, потенциатором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало уровень воздействия ивакафтора в 3 раза, а уровень воздействия гидроксиметиливакафтора (M1) - в 1,9 раза. Необходимо снизить дозу ивакафтора (отдельно или в комбинации), как указано в инструкции по медицинскому применению ивакафтора (отдельно или в комбинации).

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

Луразидон: Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме. Если применение комбинации препаратов не удастся избежать, необходимо уменьшить дозу луразидона, как указано в инструкции по медицинскому применению луразидона.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 %, соответственно, при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут 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.

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

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

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.

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

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

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

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

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

Саквинавир: АUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

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

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Пациентам с сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

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

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

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

Толваптан: воздействие 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 реакций, в частности, таких как повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента.

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

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты 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 (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению $C_{\max}$ и AUC вориконазола на 57 % и 79 %, соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

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

За пациентами, получающими такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления нежелательных реакций зидовудина.

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

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

После применения одной дозы или прекращения курса лечения рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка в период продолжительностью 1 неделю (что соответствует 5–6 периодам полувыведения препарата) (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 флуконазола.

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 риском у женщин, не применявших флуконазол или получавших азольные препараты для местного применения на тех же сроках беременности.

При анализе данных нескольких тысяч беременных женщин, применявших флуконазол в совокупной дозе ≤ 150 мг в первом триместре, не было выявлено увеличения общего риска формирования пороков 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 приблизительно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших препарат в совокупной дозе ≤ 450 мг, по сравнению со случаями у женщин, получавших азольные препараты для местного применения, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших препарат в совокупной дозе более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ 1,05–1,58) для пероральной формы флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Имеющиеся результаты эпидемиологических исследований развития пороков сердца, связанных с применением флуконазола во время беременности, носят противоречивый характер. 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 рисками у женщин, не применявших флуконазол и (или) получавших 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, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедренных костей и синостоз плечелучевой. 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). Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых оболочек. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении препарата Флуконазол-Тева на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения препарата Флуконазол-Тева и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

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

При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Переносимость препарата обычно очень хорошая. Сообщалось о случаях лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS- синдром) в связи с лечением флуконазолом (см. раздел 4.4).

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечены следующие нежелательные реакции:

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

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, нечасто - кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь); редко - эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица, алоpecia*, частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.*

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилаксия (включая ангионевротический отек).*

Нарушения со стороны сердца: редко - увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел 4.4.).*

Нарушения метаболизма и питания: редко - повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.*

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: нечасто - миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто - слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых пациентов, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел 4.4.), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

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 (Росздравнадзор)

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

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

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангельды Иманова, д.13

Телефон 8 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки адекватный эффект может быть достигнут при симптоматическом лечении (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата из организма. 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, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р-450 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 Р-450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р-450 млекопитающих.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома Р-450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов в крови и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

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

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

В исследованиях на животных выявлена зависимость между значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и эффективностью в отношении экспериментальных микозов, обусловленных грибом 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.

Микробиология

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* имеет природную устойчивость к воздействию флуконазола. МИК и эпидемиологическое пороговое значение EUCAST (ECOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*. Недавно появившиеся виды грибка *C. auris* сравнительно устойчивы к воздействию флуконазола. Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемических плесневых грибов *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продemonстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Typhophyton spp.*

Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

У обычно восприимчивых видов *Candida* наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые участвуют в биосинтезе эргостерола. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола. Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства за счет активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится основной посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR.

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам. Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам.

Сообщалось о случаях суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто обладают пониженной чувствительностью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

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 – подкомитет по определению чувствительности микроорганизмов к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* (документ «EUCAST Fluconazole rational document»; Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК»)). 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>) в мг/л						Границы чувствительности, которые не зависят от вида ^А Ч≤/Р> в 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

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 плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

* Весь *C. glabrata* относится к I категории. МИК против *C. glabrata* следует интерпретировать как резистентные, если они превышают 16 мг/л. Категория чувствительности (≤ 0,001 мг/л) предназначена просто для того, чтобы избежать ошибочной классификации штаммов «I» как штаммов «S».

I – чувствительный, с повышенным воздействием: микроорганизм классифицируется как чувствительный, с повышенным воздействием, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха, поскольку воздействие агента увеличивается за счет корректировки режима дозирования или его концентрации в месте инфекции.

Пограничные значения чувствительности согласно критериям ИКЛС

Пограничные значения чувствительности к флуконазолу, признанные Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС), указаны в таблице ниже.

<i>Candida</i> Species	Контрольные точки МИК и категории интерпретации (мг/л)		
	Чувствительность(Ч)	чДЗ ^А	Резистентность(Р)
<i>C. albicans</i>	≤2	4	≥8
<i>C. glabrata</i> ^В	–	≤32	≥64

<i>C. krusei</i> ^B	–	–	
<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	≤2	4	≥8

А – Чувствительность дозозависимая: чувствительность зависит от достижения максимально возможного уровня в крови. Взрослым с нормальной функцией почек и телосложением могут потребоваться дозы флуконазола, превышающие стандартную дозировку (6 мг/кг/день).

Б – В отношении флуконазола эти рекомендации основаны на обширном опыте лечения слизистых оболочек и инвазивных инфекций, вызванных *Candida spp.* Если изолят идентифицирован как *C. glabrata*, а МИК составляет ≤ 32 мг/л, следует определить, подходит ли флуконазол в конкретном клиническом контексте. В этом случае пациенты должны получать максимальную дозировку флуконазола. Может быть полезна консультация специалиста по выбору режима максимальной дозировки.

В – Предполагается, что изоляты *C. krusei* обладают природной резистентностью к флуконазолу, поэтому их МИК не следует интерпретировать с использованием данной шкалы.

Пограничные значения чувствительности согласно критериям FDA (Требования FDA (США) для USPI)

Food and Drug Administration (FDA) Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС; хотя не признает терминологию чДз («чувствительный дозозависимый») и расценивает эти значения как «промежуточные» (I) (<https://www.fda.gov/STIC>).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола при приеме внутрь сходна с фармакокинетикой при внутривенном (в/в) введении.

Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) превышает 90 % концентрации флуконазола в плазме крови после в/в введения. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата при приеме внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натошак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. При приеме рекомендуемой суточной дозы 1 раз в день равновесная концентрация (C_{ss}) достигает 90 % к 4-5-му дню лечения препаратом. Введение в 1-й день ударной дозы, в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет ускорить достижение C_{ss} , равной 90 %, ко 2-му дню.

Распределение

Кажущийся объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками крови относительно низкое (11-12 %).

Флуконазол хорошо проникает во многие жидкости организма. Концентрация флуконазола в слюне, мокроте, грудном молоке, суставной жидкости и перитонеальной жидкости сходна с его концентрацией в плазме крови. Постоянные значения концентрации препарата в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. У пациентов с грибковым менингитом концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости составляет около 80 % от его концентрации в плазме крови. В роговом слое эпидермиса, эпидермисе-дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации препарата, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое эпидермиса. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут концентрация флуконазола в этом слое кожи через 12 дней составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - 5,8

мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед концентрация флуконазола в роговом слое кожи на 7-й день составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтевых пластинах после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 раз/нед составила 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определялся в ногтевых пластинах.

Биотрансформация

Метаболиты препарата в крови не обнаружены.

Элиминация

Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80 % введенной дозы обнаруживают в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз/сут или 1 раз/нед при других показаниях.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика у женщин в период грудного вскармливания

В ходе исследования фармакокинетики с участием 10 женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и в 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.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

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

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, C_{max} достигалась через 1,3 часа 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 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} .

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0-24 часа, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми пациентами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Состав капсулы

Титана диоксид (E171)

Краситель бриллиантовый голубой FCF (E133)

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 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Дозировка 50 мг:

по 7 капсул в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ (поливинилхлорид)/ПВДХ (поливинилиденхлорид); 1 блистер с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Дозировка 100 мг: по 7 капсул в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ (поливинилхлорид)/ПВДХ (поливинилиденхлорид); 1 блистер с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия; по 10 капсул в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ (поливинилхлорид)/ПВДХ (поливинилиденхлорид), 1, 3, 6 или 10 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Дозировка 150 мг: по 1 или 2 капсулы в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ (поливинилхлорид)/ПВДХ (поливинилиденхлорид), по 1 или 2 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел. +7 (495) 644 22 34

Адрес электронной почты: info@teva.ru

Республика Казахстан

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050059 (A15E2P), Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж

Тел.: +7 (727) 325-16-15

Адрес электронной почты: info.tevakz@tevapharm.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002153)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат Флуконазол-Тева, 50 мг, капсулы относится к категории отпуска по рецепту.

Лекарственный препарат Флуконазол-Тева, 100 мг, капсулы относится к категории отпуска по рецепту.

Лекарственный препарат Флуконазол-Тева, 150 мг, капсулы относится к категории отпуска без рецепта.

Общая характеристика лекарственного препарата Флуконазол-Тева 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.