

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дифлюкан, 150 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол

Каждая капсула содержит 150 мг флуконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы №1 со светло-бирюзовыми крышкой и корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-150» черного цвета.

Содержимое капсул: порошок от белого до бледно-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дифлюкан показан к применению у взрослых при следующих грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

- вагинальный кандидоз острый, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит, когда местное лечение невозможно.

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.

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВзрослые пациенты

Однократная доза 150 мг.

Генитальный кандидоз	– Острый вагинальный кандидоз, – Кандидозный баланит	150 мг.	Однократно.
----------------------	---	---------	-------------

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Дозу препарата следует скорректировать, исходя из состояния функции почек (см. подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Дифлюкан выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного действующего вещества. При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дифлюкан у детей для лечения генитального кандидоза не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день 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.

Способ применения

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

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.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин (см. раздел 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат Дифлюкан (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

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат Дифлюкан.

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 (I_{Kr}). 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 препарат Дифлюкан, были зарегистрированы очень редкие случаи удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*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 типа «пируэт» (*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 лекарственных кожных реакций, 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 инфекцией 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 различных видов *Candida* к флуконазолу.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Капсулы препарата Дифлюкан содержат лактозу. 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, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: у пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе 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 повышению концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел 4.3).

Астемизол: одновременное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. В результате повышенная концентрация астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел 4.3).

Пимозид: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида 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 флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел 4.3).

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

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола 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.

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

Лекарственные препараты, влияющие на флуконазол:

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25%-ному снижению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 20%-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. 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.

Гидрохлоротиазид: в фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлоротиазида здоровыми добровольцами, получавших 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.

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, которые метаболизируются посредством 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 инструкции по медицинскому применению.

Алфентанил: у здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC₁₀ 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 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 азоло), 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 триаолом: 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 триаолома в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триаолома в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаолома отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триаолома. 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 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 нежелательных реакций.

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 концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. 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: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (таких как, аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (таких как, флувастатин; сниженный метаболизм статина в печени), повышает риск (в зависимости от дозы) развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза 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, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удастся 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), увеличивало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) — в 1,9 раза. Снижение дозы ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) необходимо в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивакафтора (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 2 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/сут 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 Р-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 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. Рекомендуются 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 нежелательных реакций 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 AUC₂₄ 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

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.

Теofilлин: 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 имеющим повышенный риск 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, являющимися 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 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 на предмет возникновения любых нежелательных реакций, связанных с толваптаном.

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

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций 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 нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению $C_{\max}$ 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 нежелательных реакций, 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 нежелательных реакций, 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 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

Женщины с детородным потенциалом

Перед началом лечения пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

После однократного приема препарата рекомендуется подождать 1 неделю (период вымывания, соответствующий 5–6 периодам полувыведения) до начала беременности (см. раздел 5.2).

При более длительных курсах лечения можно рассмотреть необходимость использования подходящих методов контрацепции для женщин с детородным потенциалом, в течение всего периода лечения и 1 недели после приема последней дозы.

Беременность

Результаты наблюдательных исследований указывают на повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом и/или втором триместре беременности по сравнению с женщинами, не получавшими флуконазол или получавшими топические препараты группы азолов в течение того же периода.

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.

Имеющиеся результаты эпидемиологических исследований пороков развития сердца при применении флуконазола во время беременности дают противоречивые результаты. Однако в ходе метаанализа результатов 5 наблюдательных исследований, включавших несколько тысяч беременных женщин, принимавших флуконазол в течение первого триместра, обнаружили увеличение риска сердечных пороков в 1,8–2 раза по сравнению с отсутствием применения флуконазола и (или) азолов местного применения.

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 препарата Дифлюкан 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 Дифлюкан и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов 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 препарата Дифлюкан на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении препарата Дифлюкан (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:

В связи с лечением флуконазолом сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS) (см. раздел 4.4).

Чаще всего ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Во время терапии препаратом Дифлюкан наблюдались и были зарегистрированы перечисленные ниже нежелательные реакции, которые характеризовались следующими категориями частоты:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Пониженный аппетит	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
Психические нарушения		Бессонница, сонливость		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия	Тремор	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго		
Нарушения со стороны сердца			Увеличение интервала QT (см. раздел 4.4), полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (<i>torsade de</i>	

			pointes) (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, диарея, тошнота, рвота	Метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланин-амино-трансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.4), аспартат-амино-трансферазы (АСТ) (см. раздел 4.4), щелочной фосфатазы (см. раздел 4.4))	Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение концентрации билирубина (см. раздел 4.4)	Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (см. раздел 4.4)	Кожный зуд, крапивница (см. раздел 4.4), повышенное потоотделение, лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4)	Синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4) и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие нарушения и		Слабость, астения, повышенная		

реакции в месте введения		утомляемость, лихорадка		
--------------------------	--	-------------------------	--	--

* Включает в себя локальную лекарственную сыпь.

Дети

Характер и частота нежелательных реакций, 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, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. почта: farm@dari.kz

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

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

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

Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96, +374 (60) 83-00-73

Эл. почта: info@ampra.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл. почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о передозировке препарата Дифлюкан, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение

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

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного применения, 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. У здоровых добровольцев мужского пола применение флуконазола в дозе от 200–400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов или их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ). 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 эпидемиологического 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 грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

В исследованиях на животных выявлена зависимость между значениями 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.

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.

Наиболее часто встречающийся механизм развития резистентности у обычно чувствительных видов грибка рода *Candida* 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 (по 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 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- грибко- вые препара- ты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя ($C_{\leq/P>}$), мг/л					Границы чувствительности, которые не зависят от вида ^A $C_{\leq/P>}$, 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>	

Флукона- зол	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* более 16 мг/л следует интерпретировать как резистентность. Категория «чувствительный» ($\leq 0,001$ 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 плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума через 0,5–1,5 часа после приема флуконазола натощак. 90% равновесной концентрации достигаются к 4–5 дню после начала терапии (при многократном приеме препарата 1 раз в сутки).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 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 1 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 1 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 4-месячного применения препарата в дозе 150 мг 1 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. При введении дозы, меченой 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 неизменённом виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз в сутки или 1 раз в неделю – при других показаниях.

Фармакокинетика при нарушении функции почек

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

Особые группы пациентов

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 ч после приема дозы значение C_{max} составило 1,54 мкг/мл, средние значения AUC - $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Одновременный прием диуретиков 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 пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Таким образом, изменение фармакокинетики флуконазола у пожилых пациентов обусловлено снижением характеристик почечной функции для данной группы.

Другие особые группы

Фармакокинетика во время лактации

В фармакокинетическом исследовании у десяти лактирующих женщин, временно или постоянно прекративших вскармливание своих детей грудью, оценивались концентрации флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после применения однократной дозы 150 мг препарата Дифлюкан. Флуконазол обнаруживался в грудном молоке в концентрации, составлявшей 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 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, значительно превышавших значения воздействия у человека, что свидетельствует о незначительном 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 мышинного 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 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

Лактоза

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Капсульная оболочка:

Титана диоксид (E 171)

Краситель синий патентованный (E 131)

Желатин

Чернила для нанесения маркировки на капсулы:

Шеллак

Краситель оксид железа черный (E172)

Пропиленгликоль

Аммиака раствор концентрированный

Калия гидроксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 или 4 капсулы в блистере из ПВХ/ алюминиевой фольги; 1 или 2 блистера по 1 капсуле; 1 блистер по 4 капсулы вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк. / Pfizer Inc.

Адрес: 66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192 / 66 Hudson Boulevard East, New York, N.Y. 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

Эл. адрес: <https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл. почта: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл. почта: belarusro@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250-09-16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002126)-(ПГ-RU)

ЛП-№(002126)-(ГП-AM)

ЛП-№002126-ГП-KZ

ЛП-№002126-ГП-KG

ЛП-№002126-ГП-BY

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска без рецепта.

Общая характеристика лекарственного препарата Дифлюкан доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на

официальном сайте уполномоченного
(https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10074
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0018)
органа (экспертной организации)