

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дифлюкан, 10 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь  
Дифлюкан, 40 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

*Действующее вещество:* флуконазол

Дифлюкан, 10 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь  
Каждый мл суспензии для приема внутрь содержит 10 мг флуконазола.

Дифлюкан, 40 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь  
Каждый мл суспензии для приема внутрь содержит 40 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, натрия бензоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Белый или почти белый порошок с желтым оттенком с характерным апельсиновым запахом.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Дифлюкан показан при следующих грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

Дифлюкан применяется по следующим показаниям у взрослых:

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

Дифлюкан показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

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

Дифлюкан показан для лечения детей в возрасте старше 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 (см. раздел 4.4).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования

Суточная доза препарата Дифлюкан 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. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

Взрослые пациенты

<u>Показания</u>		<u>Режим дозирования</u>	<u>Продолжительность терапии</u>
<b>Криптококкоз</b>	- Лечение криптококкового менингита	Насыщающая доза: 400 мг в день 1. Последующие дозы: от 200 до 400 мг 1 раз в сутки	По крайней мере от 6 до 8 недель. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	- Поддерживающая терапия для предотвращения рецидивов криптококкового менингита у	200 мг 1 раз в сутки	В течение неопределенного периода времени в суточной дозе 200 мг, после завершения полного курса первичного лечения.

<b>Показания</b>		<b>Режим дозирования</b>	<b>Продолжительность терапии</b>
	пациентов с высоким риском рецидивов		
<b>Кокцидиоидомикоз</b>		От 200 до 400 мг 1 раз в сутки	Длительность терапии определяют индивидуально, может длиться до 2 лет; она составляет 11-24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес – при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес – при споротрихозе и 3-17 мес – при гистоплазмозе. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки.
<b>Инвазивный кандидоз</b>		Насыщающая доза: 800 мг в день 1. Последующие дозы: 400 мг 1 раз в сутки	Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности терапии кандидемии — в течение 2 недель после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
<b>Лечение кандидоза слизистых оболочек</b>	- Орофарингеальный кандидоз	Насыщающая доза: от 200 до 400 мг в день 1. Последующие дозы: от 100 до 200 мг 1 раз в сутки	7–21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы период терапии может быть более длительным.
	- Кандидоз пищевода	Насыщающая доза: от 200 до	14–30 дней (до достижения ремиссии)

<b>Показания</b>		<b>Режим дозирования</b>	<b>Продолжительность терапии</b>
		400 мг в день 1. Последующие дозы: от 100 до 200 мг в сутки	кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы период терапии может быть более длительным.
	- Кандидурия	От 200 до 400 мг в сутки	7–21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы период терапии может быть более длительным.
	- Хронический атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов	50 мг 1 раз в сутки	14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.
	- Хронический кожно-слизистый кандидоз	От 50 до 100 мг в сутки	До 28 дней. В зависимости от степени тяжести инфекции или сопутствующего нарушения иммунной функции, период терапии может быть более длительным.
<b>Профилактика рецидивов кандидоза слизистой оболочки у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива</b>	- Орофарингеальный кандидоз	От 100 до 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неопределенного периода времени у пациентов с хронической иммуносупрессией.
	- Кандидоз пищевода	От 100 до 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неопределенного периода времени у пациентов с хронической иммуносупрессией.
<b>Генитальный кандидоз</b>	- Острый вагинальный кандидоз - Кандидозный баланит	150 мг	Однократная доза.
	- Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза	150 мг через каждые 3 дня — всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем	Поддерживающая доза: 6 месяцев.

<b>Показания</b>		<b>Режим дозирования</b>	<b>Продолжительность терапии</b>
		поддерживающая доза 150 мг 1 раз в неделю	
<b>Дерматомикоз</b>	- Дерматофития стоп - Дерматофития туловища - Дерматофития паха - Кандидозы	150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки	2–4 недели, но для лечения дерматофитии стоп может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель.
	- Разноцветный лишай	От 300 до 400 мг 1 раз в неделю	1–3 недели.
		50 мг 1 раз в сутки	2–4 недели.
	- Дерматофития ногтей ( <i>онихомикоз</i> )	150 мг 1 раз в неделю	Лечение следует продолжать до тех пор, пока инфицированный ноготь не будет заменен (не вырастет неинфицированный ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и в зависимости от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногти остаются деформированными.
<b>Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со злокачественными опухолями</b>		От 200 до 400 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени риска развития	Терапию следует начинать за несколько дней до ожидаемого возникновения нейтропении и продолжать в

<u>Показания</u>		<u>Режим дозирования</u>	<u>Продолжительность терапии</u>
		грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз в сутки.	течение 7 дней после того, как количество нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм <sup>3</sup> .

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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 диализа)	50 %
Гемодиализ	100 % после каждого гемодиализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ 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

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. Дифлюкан применяют ежедневно 1 раз в сутки.

<b>Показание</b>	<b>Режим дозирования</b>	<b>Рекомендации</b>
- Кандидоз слизистых оболочек	Насыщающая доза: 6 мг/кг/сут. Последующие дозы: 3 мг/кг в сутки	С целью более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять насыщающую дозу
- Инвазивный кандидоз - Криптококковый менингит	Доза: от 6 до 12 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
- Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом	Доза: 6 мг/кг в сутки	
- Профилактика грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии	Доза: от 3 до 12 мг/кг в сутки	В зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с нарушением функции почек - см. дозу для пациентов с нарушением функции почек)

Способ применения

Внутрь.

*Инструкция по приготовлению суспензии:* к содержимому одного флакона с порошком для приготовления суспензии добавляют 24 мл воды (до метки) и тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 35 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Перед каждым применением взбалтывать.

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.

**4.3. Противопоказания**

Применение препарата Дифлюкан противопоказано:

- гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

10.06.2024

- 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, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

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

##### Суперинфекции

Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

##### Применение при беременности

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел 4.6).

##### Глубокие эндемические микозы

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

##### Недостаточность надпочечников

Сообщалось о развитии недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих терапию другими азолами (например, кетоконазолом). У пациентов, получающих флуконазол, наблюдались обратимые случаи недостаточности коры надпочечников.



### Гепатобилиарная система

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. Пациентов, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить.

### 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). При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Повышенный риск развития угрожающей жизни желудочковой аритмии и аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (*torsade de pointes*) может возникнуть у пациентов с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

### Кожные реакции

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о случаях лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS). Пациенты с ВИЧ-инфекцией более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной экссудативной эритемы.

### Гиперчувствительность

Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции (см. раздел 4.3).

### Цитохром P450

10.06.2024

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность (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 показали растущую распространенность инфекций, вызванных видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Эти виды часто обладают резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют пониженную чувствительность к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии вследствие неэффективности лечения. Поэтому специалистам, назначающим лечение, следует учитывать распространенность резистентности разных видов *Candida* к флуконазолу (см. раздел 5.1).

#### Лечение вагинального кандидоза

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Дифлюкан содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат. При длительном применении может повредить зубы.

Препарат Дифлюкан содержит натрия бензоат, который может вызывать аллергические реакции (в т.ч. отсроченные).

### **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 применении флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.2). 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 также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой 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 максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза соответственно, что, как ожидается, приведет к увеличению риска побочных 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 изофермента CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном 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, нортиптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортиптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортиптилина.

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

10.06.2024

желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и 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 применении однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает АУС 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 побочных эффектов.

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 применении 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 применением 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 медицинскому применению статинов.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации 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 гидроксиметил-ивакафтора (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 применения препаратов в комбинации 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 явлений 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 2 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 AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при применении 300 мг флуконазола 1 раз в неделю, AUC 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: AUC 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 (хлорпропада, 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 (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов 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 теofilлина снижается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теofilлин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теofilлина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теofilлина 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 явлений, 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 2 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 концентрации  $C_{max}$  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 побочных эффектов 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**

##### Беременность

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел 5.2).

Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца.

#### 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.

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 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.

#### **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

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

##### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в

10.06.2024

порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

В клинических и постмаркетинговых (\*) исследованиях препарата Дифлюкан отмечали следующие побочные реакции:

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*			Лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия		
Нарушения со стороны иммунной системы*			Анафилаксия (включая ангионевротический отек)		
Нарушения метаболизма и питания*			Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия		
Психические нарушения		Сонливость, бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги*, парестезия, головокружение*, изменение вкуса*	Тремор		
Нарушения со стороны сердца			Аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» ( <i>torsade de pointes</i> ) (см. раздел 4.4), увеличение интервала QT на ЭКГ (см. раздел 4.4)		
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, рвота*, диарея, тошнота	Запор, диспепсия*, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта			

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы	Холестаз, желтуха*, повышение концентрации билирубина	Гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени* (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатоцеллюлярное повреждение		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (см. раздел 4.4)	Лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь) (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), кожный зуд, повышенное потоотделение	Экфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса — Джонсона (см. раздел 4.4) и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4), отек лица, алоpecia*		Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия			
Общие нарушения и реакции в месте введения		Слабость, повышенная утомляемость, вертиго, астения, лихорадка			

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Дифлюкан 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.

10.06.2024

## **Российская Федерация**

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

### **4.9. Передозировка**

#### Симптомы

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

#### Лечение

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного применения, производные триазола.

Код АТХ: J02AC01.

#### Механизм действия

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 Р450. 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 и их реакцию на стимуляцию адренкортикотропного 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* относительно 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. Продемонстрирована 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 *Trychophyton* 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. 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 посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный 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 восприимчивостью (*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.

Противогрибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч <sub>≤</sub> /P <sub>&gt;</sub> ) в мг/л						Границы чувствительности, которые не зависят от вида <sup>A</sup> Ч <sub>≤</sub> /P <sub>&gt;</sub> 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; P — резистентный.

A — 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 ( $\leq 0,001$  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 <sup>А</sup>	Резистентность (Р)
<i>C. albicans</i>	≤2	4	≥8
<i>C. glabrata</i> <sup>Б</sup>	-	≤32	≥64
<i>C. krusei</i> <sup>В</sup>	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	≤2	4	≥8

А — Чувствительность дозозависимая: Восприимчивость 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 внутренней устойчивостью 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 и расценивает эти значения как «промежуточные» (I) (<https://www.fda.gov/STIC>).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь.

### Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрации в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90 % от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума ( $C_{max}$ ) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч. 90 % равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата 1 раз в сутки).

Введение насыщающей 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.



В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается 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 составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг 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.

#### Элиминация

Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

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

При сравнении концентраций в слюне и плазме крови после однократного приема 100 мг флуконазола в форме капсулы и суспензии (полоскание, сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме суспензии наблюдалась через 5 мин после приема и в 182 раза превышала таковую после приема капсулы (достигалась через 4 ч). Примерно через 4 ч концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. Средняя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC (0-96)) в слюне была значительно выше при приеме суспензии, чем капсулы. Существенных различий скорости выведения из слюны или показателей фармакокинетики в плазме крови при использовании двух лекарственных форм не выявлено.

#### Фармакокинетика во время лактации

В ходе исследования фармакокинетики с участием 10 женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг препарата Дифлюкан. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации, составляющей приблизительно 98% от концентрации флуконазола в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л по истечении 5,2 часов после приема препарата.

#### Лица пожилого возраста

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 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC –  $76,4 \pm 20,3$  мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, 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 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

#### Дети

10.06.2024

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

<b>Возраст</b>	<b>Доза (мг/кг)</b>	<b>Период полувыведения (час)</b>	<b>Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (мкг·ч/мл)</b>
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	Многokrратно – внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лимонная кислота

Натрия бензоат

Камедь ксантановая

Титана диоксид (E171)

Сахароза

Кремния диоксид коллоидный<sup>1</sup>

Натрия цитрата дигидрат

Ароматизатор апельсиновый (содержит апельсиновое эфирное масло, мальтодекстрин и воду (остаточная влажность))

<sup>1</sup> Кремния диоксид коллоидный в документах Pfizer и производителя, допустимо называть Кремния диоксид коллоидный безводный

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

Готовую суспензию использовать в течение 14 дней.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 30 °С.

Готовую суспензию хранить при температуре не выше 30 °С, не замораживать.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 24,4 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь в пластиковом (ПЭВП) флаконе с завинчивающейся крышкой, предохраняющей от доступа детей и состоящей из внешней (ПЭВП) и внутренней (ПП) частей с прокладкой с полимерным покрытием, а также снабженной пластмассовым кольцом для контроля первого вскрытия. По одному

10.06.2024

флакону с пластиковой мерной ложкой и листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

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

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

#### **Соединенные Штаты Америки**

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

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

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

#### **Российская Федерация**

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](mailto:Russia@pfizer.com)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

#### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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