

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дифлюкан, 2 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол

В 1 мл раствора для инфузий содержится 2 мг флуконазола.

Каждый флакон с 50 мл раствора для инфузий содержит 100 мг флуконазола.

Каждый флакон со 100 мл раствора для инфузий содержит 200 мг флуконазола.

Каждый флакон с 200 мл раствора для инфузий содержит 400 мг флуконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Применение препарата Дифлюкан показано при перечисленных ниже грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита (см. раздел 4.4);
- кокцидиоидомикоза (см. раздел 4.4);
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с

ношением зубных протезов), когда соблюдение гигиены полости рта или местного лечения недостаточно.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов;
- рецидивов орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов;
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластомами, проходящих химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. раздел 5.1)).

Применение препарата Дифлюкан для лечения доношенных новорожденных, младенцев, детей дошкольного и младшего школьного возраста, а также подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Флуконазол применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (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).

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву грибковой инфекции.

Взрослые пациенты

Показания		Режим дозирования	Продолжительность лечения
Криптококкоз	– Лечение криптококкового менингита	Насыщающая доза: 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 200 – 400 мг один раз в сутки	Как правило, по крайней мере, 6 – 8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	– Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов	200 мг один раз в сутки	В течение неопределенного периода времени в дозе 200 мг в сутки.
Кокцидиоидомикоз		200 – 400 мг один раз в сутки	11 – 24 месяца или больше, в зависимости от ответа пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки.

Показания		Режим дозирования	Продолжительность лечения
Инвазивный кандидоз		Насыщающая доза: 800 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 400 мг один раз в сутки.	В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии — 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Лечение кандидоза слизистых оболочек	– Орофарингеальный кандидоз	Насыщающая доза: 200 – 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100 – 200 мг один раз в сутки.	7 – 21 день (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидоз пищевода	Насыщающая доза: 200 – 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100 – 200 мг один раз в сутки.	14 – 30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидурия	200 – 400 мг один раз в сутки	7 – 21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.

Показания		Режим дозирования	Продолжительность лечения
	– Хронический атрофический кандидоз	50 мг один раз в сутки	14 дней.
	– Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50 – 100 мг один раз в сутки	До 28 дней. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.
Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов	– Орофарингеальный кандидоз	100 – 200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неопределенного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
	– Кандидоз пищевода	100 – 200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю.	В течение неопределенного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
Профилактика кандидозных инфекций		200 – 400 мг один раз в сутки	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 в мм ³

28.05.2024

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Дифлюкан выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола, начальная доза должна составлять от 50 мг до 400 мг, в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточная доза препарата определяется (в зависимости от показаний) в соответствии с ниже следующей таблицей:

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг/сут.

Как и в случае лечения соответствующих инфекций у взрослых, длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологических исследований. Дифлюкан применяют ежедневно 1 раз в сутки.

Информация касательно детей с нарушением функции почек приведена в *подразделе «Пациенты с нарушением функции почек»*. Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились (информацию в отношении доношенных новорожденных, у которых часто обнаруживается прежде всего незрелость почек, см. ниже).

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

Показание	Режим дозирования	Рекомендации
– Кандидоз слизистых оболочек	Насыщающая доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в сутки	Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять насыщающую дозу
– Инвазивный кандидоз – Криптококковый менингит	Доза: 6 – 12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
– Поддерживающая терапия в целях профилактики рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов	Доза: 6 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
– Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом	Доза: 3 – 12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в разделе «Взрослые пациенты»)

Подростки (в возрасте от 12 до 18 лет)

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

28.05.2024

Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней)

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

Возрастная группа	Режим дозирования	Рекомендации
Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней)	Каждые 72 часа применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев, детей дошкольного и школьного возраста	Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 72 часа
Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней)	Каждые 48 часов применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев, детей дошкольного и школьного возраста	Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 48 часов

Способ применения

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

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

Скорость внутривенной инфузии препарата не должна превышать 10 мл/мин. Препарат Дифлюкан выпускается в форме раствора для инфузий, где действующее вещество растворено в 0,9 % растворе натрия хлорида (9 мг/мл); в каждом 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль ионов натрия и хлора. Ввиду того, что препарат Дифлюкан доступен в виде разбавленного раствора хлорида натрия, у пациентов, которым требуется ограничивать потребление натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед введением см. в подразделе 6.6.

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 терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более противопоказано (см. разделы 4.4 и 4.5).

Одновременное применение лекарственных препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин противопоказано (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дерматофития волосистой части кожи головы

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

Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемичные микозы

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемичных микозов, таких как *паракокцидиомикоз*, *кожно-лимфатический споротрихоз* и *гистоплазмоз* недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Почки

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

Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Надпочечниковая недостаточность связана с сопутствующим лечением преднизолоном (см. раздел 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.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол может вызвать удлинение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших препарат Дифлюкан, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов

28.05.2024

риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных препаратов, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*).

Препарат Дифлюкан следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями.

Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и удлиняет интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем, одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные поражения кожи по типу синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Сообщалось о развитии лекарственных реакций, сопровождающихся 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. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной или системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных элементов или многоморфной эксудативной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел 4.3).

28.05.2024

Цитохром P450

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

Терфенадин

При одновременном применении флуконазола в дозах < 400 мг в сутки и терфенадина следует тщательно наблюдать за состоянием пациента (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

Этот лекарственный препарат содержит 88,5 мг натрия на 25 мл раствора, что эквивалентно 4,4 % рекомендованного Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) максимального суточного потребления 2 г натрия для взрослых.

Содержание натрия в максимальной суточной дозе данного лекарственного препарата эквивалентно 71 % рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия. Дифлюкан 2 мг/мл раствор для инфузий считается препаратом с высоким содержанием натрия. Это следует особенно учитывать при применении препарата у пациентов, которым назначена диета с ограничением употребления 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 QTс. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел 4.3).

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

Астемизол: совместное 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» (*torsades 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 совместное 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» (*torsades de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел 4.3).

28.05.2024

Хинидин: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что совместное 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» (*torsades de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades 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» (*torsades 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. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

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, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Гидрохлортиазид: в фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида 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

28.05.2024

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

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам и триаололам: 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/сут и триаололама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триаололама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При

28.05.2024

одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %. Необходимо учитывать 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/сут) 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 замедляет 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 СУР3А4 (таких как, аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом СУР2С9, 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 СУР3А4, 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 до 280 мг один 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 (М1) — 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 СУР3А4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

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

28.05.2024

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/сут) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

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

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

Такролимус: флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении за счет ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием 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-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон: умеренные ингибиторы изофермента 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.

28.05.2024

Метадон: флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке 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 совместного 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.

28.05.2024

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

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{\max} саквинавира приблизительно на 50 % и 55 %, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не изучалось, оно может носить более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теофиллин: в плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах, или 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 один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %; C_{\max} на 80 %), при совместном применении толваптана, субстрата изофермента CYP3A4 и

28.05.2024

флуконазола, умеренного ингибитора изофермента 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 в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента на предмет развития любых подобных реакций, связанных с приемом толваптана.

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 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 совместно 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

28.05.2024

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 приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его однократном применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг на протяжении первого триместра, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими топические препараты группы азолов, и примерно 4 дополнительным

28.05.2024

случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ 1,05–1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Описаны случаи множественных врожденных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение большого родничка, искривление бедренных костей, плечелучевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400–800 мг/сут) для лечения кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола не ясна.

В экспериментальных исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность препарата (см. раздел 5.3).

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

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

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

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко, в концентрациях близких к плазменным (см. раздел 5.2). Кормление грудью можно продолжать после однократной дозы флуконазола 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах. 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

28.05.2024

патологии матери на здоровье младенца.

Фертильность

Флуконазол не оказывал влияние 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 к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Пациентов следует проинформировать о возможности возникновения 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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) регистрировались такие нежелательные реакции, как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови и кожная сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

При применении препарата Дифлюкан были выявлены и зарегистрированы следующие нежелательные реакции, которые были классифицированы по частоте их проявления следующим образом: 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	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия	
Психические нарушения		Сонливость, бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, парестезия, головокружение, изменение вкуса	Тремор	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Головокружение		
Нарушения со стороны сердца			Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел 4.4), удлинение	

			интервала QT (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 активности аланинаминотрансферазы, (см. раздел 4.4), повышение активности аспаратаминотрансферазы (см. раздел 4.4), повышение активности щелочной фосфатазы в крови (см. раздел 4.4)	Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение концентрации билирубина (см. раздел 4.4)	Нарушение функции печени (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (см. раздел 4.4)	Лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), синдром Стивенса — Джонсона (см. раздел 4.4), острый генерализованный экзантематоз-	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)

			ный пустулез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка		

* Включая стойкую лекарственную эритему

Дети

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

28.05.2024

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

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

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

Электронная почта: admin@pharm.am

<http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

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

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки может быть достаточно проведения симптоматического лечения (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка, в случае необходимости).

Флуконазол выводится в основном через почки, 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 средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC01.

Механизм действия

Флуконазол — это противогрибковый препарат группы триазолов. Основным механизмом действия флуконазола заключается в ингибировании реакции 14-альфа-ланостерол-деметиляции, опосредуемой цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов. Этот процесс, возможно, лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Флуконазол является более селективным к ферментам цитохрома P450 грибов, чем к различным ферментам семейства цитохрома P450 млекопитающих.

Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов в плазме крови 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 флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Чувствительность *in vitro*

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении 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 эпидемиологический порог (ЕСOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*.

Флуконазол также проявляет активность *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемичных плесневых грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических исследований, существует практически линейная (практически 1 : 1) зависимость между АUC и дозой флуконазола. Также существует прямая, но недостаточная связь между АUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение кандидоза полости рта и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично, лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует более высокую МИК, менее эффективно.

Механизмы развития резистентности

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие один или более механизмов развития резистентности, демонстрируют высокую МИК флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата *in vivo* и в клинической практике.

У обычно чувствительных к флуконазолу видов *Candida* наиболее часто встречаемым механизмом формирования резистентности является воздействие на ферменты, являющиеся мишенями для действия азолов и отвечающие за биосинтез эргостерола.

Резистентность может развиваться в результате мутации, повышенной выработки фермента, механизмов эффлюкса лекарственного вещества или формирования компенсаторных метаболических путей.

Сообщалось о суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* отличными от *C. albicans* которые зачастую, обладают естественно низкой чувствительностью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). В таких случаях может потребоваться 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 (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 рода *Candida* («Обоснование применения флуконазола EUCAST (2020 г.)» — редакция 3; Европейский 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.).

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

Противо- грибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя ($Ч_{\leq/P>}$), мг/л	Границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя ^A $Ч_{\leq/P>}$, 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>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/ 16	—	2/4	2/4	2/4

Ч — чувствительный; Р — резистентный.

А — границы значения 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 значения резистентности. Категория чувствительности ($\leq 0,001$ 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.

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 препарата при его пероральном применении. C_{\max} достигается через 0,5–1,5 часа после приема препарата натощак. Концентрации флуконазола в плазме крови пропорциональны принятой дозе препарата. Равновесная концентрация (на уровне 90 %) достигается к 4–5 дню лечения при многократном приеме препарата 1 раз в сутки. Прием препарата в 1-й день в насыщающей дозе, в два раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь равновесной концентрации (на уровне 90 %) ко 2-му дню лечения.

Распределение

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

28.05.2024

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 препарата, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме препарата в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - 5,8 мкг/г. При применении препарата 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 один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Биотрансформация

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. 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 крови составляет примерно 30 часов. Основным путем выведения препарата является почечная экскреция, причем примерно 80 % принятой дозы обнаруживается в моче в неизменном 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 заболеваниях.

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 %.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средние значения AUC составляли $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, средний терминальный период полувыведения составлял 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений у здоровых добровольцев мужского пола более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не оказывало существенного влияния на значения AUC и C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого с мочой в неизменном виде (0–24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста, были в целом ниже, чем аналогичные показатели у добровольцев более молодого возраста. Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, вероятно, связаны со снижением функции почек, характерной для пожилого возраста.

Другие особые группы

Фармакокинетика в период лактации

В фармакокинетическом исследовании у 10 кормящих женщин, которые временно или полностью прекратили грудное вскармливание своих младенцев, оценивались концентрации флуконазола в плазме крови и в грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема препарата Дифлюкан в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации составляющей примерно 98 % от концентрации флуконазола в плазме крови матери. Через 5,2 часа после приема препарата средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая младенцем из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/сут), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/сут, что составляет примерно 40 % от рекомендованной для

28.05.2024

новорожденных дозы (младенцы в возрасте < 2 недель) или 13 % от дозы, рекомендованной младенцам при кандидозе слизистых.

Дети

Оценку фармакокинетики проводили с участием 113 детей в 5 исследованиях: в 2 исследованиях с однократным приемом препарата, 2 исследованиях с многократным приемом препарата и одном исследовании с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования. Дополнительные данные были получены в результате исследования благотворительно-испытательного использования.

После введения флуконазола в дозе 2 – 8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC флуконазола составляла около 38 мкг·ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного приема флуконазола средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировала от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови (приблизительно 24 часа) наблюдался после однократного приема препарата, что сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после его однократного внутривенного введения детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения препарата у пациентов данной возрастной группы составлял 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 инфузий. 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

28.05.2024

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

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

Канцерогенез

В исследованиях на мышах и крысах, которые в течение 24 месяцев получали пероральные дозы по 2,5, 5 или 10 мг/кг/сут (что примерно в 2–7 раз выше рекомендуемой дозы для человека), флуконазол не выявил канцерогенного потенциала. Самцы крыс, получавшие 5 и 10 мг/кг/сут, 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 костного мозга мышей 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 дозировке 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось; при дозировке 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались анатомические мутации плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в процессе оссификации. При дозировке от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба, нарушение окостенения костей черепа и лицевого скелета.

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

28.05.2024

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 концентрации 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

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C. Не допускать замораживания.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл, 100 мл или 200 мл раствора во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренном резиновой пробкой и обжатом алюминиевым колпачком с пластиковой вставкой типа «flip off». Флакон снабжен пластиковым держателем. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

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

Дифлюкан раствор для инфузий совместим со следующими растворами:

- 20 % раствор декстрозы

- раствор Рингера

28.05.2024

- раствор Хартманна
- раствор калия хлорида в декстрозе
- 4,2 % раствор натрия бикарбоната
- аминофузин
- 0,9 % раствор натрия хлорида.

Дифлюкан можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк., США

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 (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 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

28.05.2024

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 26.12.2023

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/>.