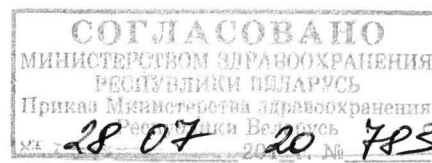


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства **ФЛУКОНАЗОЛ**

Торговое название: Флуконазол.

Международное непатентованное название: Флуконазол (Fluconazole).

Форма выпуска: раствор для инфузий 2 мг/мл.

Описание: прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Состав на одну бутылку:

активное вещество: флуконазол – 200,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

Код АТС: J02AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противогрибковое средство, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от цитохрома Р450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиандрогенной активностью.

Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida* spp. (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium* spp. и *Trichophyton* spp; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в т.ч. при иммунодепрессии).

Следует рассматривать *Candida krusei* как устойчивую к флуконазолу. Резистентность, по-видимому, обусловлена сниженной чувствительностью фермента-мишени. Были зарегистрированы случаи суперинфекции *C. krusei* на фоне лечения флуконазолом. В таких случаях необходимо проведение альтернативной противогрибковой терапии.

Фармакокинетика

После внутривенного введения хорошо проникает во все ткани и жидкости организма. Концентрации флуконазола в плазме крови находятся в прямой пропорциональной зависимости от введенной дозы. Уровень равновесной концентрации 90% достигается к 4-5 суткам (при введении 1 раз в сутки). Объем распределения приближается к общему объему воды в организме. Связывание с белками плазмы составляет 11-12%. Период

полувыведения – длительный (около 30 часов). Концентрации активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме. Хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), концентрация в СМЖ достигает 50% от концентрации в плазме; при грибковом менингите концентрация в СМЖ составляет около 80% от уровня в плазме. В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое достигаются концентрации, превышающие сывороточные (селективное накопление). Циркулирующие в периферической крови метаболиты флуконазола не обнаружены. Выводится, преимущественно, почками (80% – в неизменном виде). Около 11% введенной дозы флуконазола выводится в виде метаболитов.

Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек. Период полувыведения повышается у пациентов с нарушенной функцией почек – существует обратная зависимость между периодом полувыведения и клиренсом креатинина.

Особенности фармакокинетики у детей

У детей были выявлены следующие параметры фармакокинетики флуконазола. При однократном внутривенном введении в дозе 3 мг/кг детям в возрасте 11 дней-11 месяцев период полувыведения составляет 23 часа, AUC – 110,1 мкг*ч/мл. При многократном внутривенном введении в дозе 6 мг/кг недоношенным детям (около 28 недель развития) период полувыведения равен 74 часа в первые сутки с последующим уменьшением до 53-47 часов к 7-13 суткам, AUC составляет 271 мкг*ч/мл в первые сутки с последующим увеличением до 490-360 мкг*ч/мл к 7-13 суткам. При многократном внутривенном введении в дозе 3 мг/кг детям в возрасте 5-15 лет период полувыведения равен 15,5 часов, AUC – 41,6 мкг*ч/мл.

Фармакокинетика у пожилых людей

Было проведено фармакокинетическое исследование у 22 пациентов 65 лет и старше, принявших внутрь однократно 50 мг флуконазола. Десять из этих пациентов одновременно получали диуретики. Определено, что средняя AUC была $76,4 \pm 20,3$ мкг*час/мл, средний период полувыведения – 46,2 часа, C_{max} 1,54 мкг/мл была достигнута через 1,3 часа. Таким образом, значения перечисленных фармакокинетических параметров у пожилых превышали аналогичные значения у здоровых молодых мужчин-добровольцев. Совместное применение диуретиков существенно не изменяло AUC и C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент выхода неизменного лекарственного средства с мочой (0-24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых людей были существенно ниже, чем у молодых добровольцев. Предположительно, выявленные изменения фармакокинетики флуконазола у пожилых людей связаны со снижением функции почек.

Показания к применению

Лечение следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический оральный атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местной терапии.

Профилактика следующих заболеваний у взрослых:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском его развития;
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают

химиотерапию или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Применение у детей (0-17 лет):

- лечение кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода);
- лечение инвазивного кандидоза;
- лечение криптококкового менингита;
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом;
- поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Способ применения и режим дозирования

Внутривенно капельно. Продолжительность инфузии 1 бутылки (100 мл) должна составлять не менее 60 минут у взрослых и 120 минут у детей.

Перед использованием необходимо визуально проверить лекарственное средство на предмет отсутствия нерастворимых частиц, изменений цвета раствора и нарушения целостности упаковки. Лечение можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того как станут известны эти результаты, следует откорректировать схему лечения, так как суточная доза зависит от возбудителя и степени тяжести грибковой инфекции.

В каждой бутылке (100 мл) содержится по 15 ммоль Na^+ и Cl^- . Поэтому при назначении пациентам, нуждающимся в ограничении потребления натрия или жидкости, следует уделить внимание скорости введения жидкости.

Применение у взрослых

Показание		Рекомендации по дозированию	Продолжительность лечения
Криптококкоз	Лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сутки.	Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития	Рекомендуемая доза составляет 200 мг/сутки.	В течение неограниченного времени.
Кокцидиоидомикоз		Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки.	Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сутки.

Инвазивные кандидозы		Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза – 400 мг/сутки.	Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Кандидоз слизистых оболочек	Кандидоз ротоглотки	Нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день. Поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки.	Продолжительность лечения 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
	Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день. Поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки.	Продолжительность лечения 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
	Кандидурия	Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки.	В течение 7-21 дня. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.
	Хронический атрофический кандидоз	Рекомендуемая доза составляет 50 мг/сутки.	В течение 14 дней.
	Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	Рекомендуемая доза составляет 50-100 мг/сутки.	Продолжительность лечения до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.
Профилактика рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития	Кандидоз ротоглотки	Рекомендуемая доза составляет от 100 до 200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю.	Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.
	Кандидоз пищевода	Рекомендуемая доза составляет от 100 до 200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю.	Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.
Профилактика кандидозных		Рекомендуемая доза составляет от 200 до	Лечение следует начинать за несколько дней

инфекций у пациентов с длительной нейтропенией		400 мг.	до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм ³ .
--	--	---------	---

Применение у пожилых

Доза должна быть скорректирована на основе данных о функции почек (см. «Применение при почечной недостаточности»).

Применение при почечной недостаточности

При однократном приеме изменения дозы не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) устанавливают следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендованной дозы
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

Применение у пациентов с недостаточностью функции печени

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно.

Применение у детей

Максимальная суточная доза у детей не должна превышать 400 мг. Также, как у взрослых, у детей продолжительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Вводится флуконазол 1 раз в сутки.

Младенцы (от 28 дней) и дети до 11 лет

Показание	Дозирование	Рекомендации
Кандидоз слизистых оболочек	Начальная доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг.	Начальная (ударная) доза может быть назначена в первый день для более быстрого достижения равновесных концентраций (C_{ss}) ЛС.
Инвазивный кандидоз Криптококковый менингит	6-12 мг/кг в сутки.	В зависимости от тяжести заболевания.
Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития	6-12 мг/кг в сутки.	В зависимости от тяжести заболевания.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом	3-12 мг/кг в сутки.	В зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы у взрослых).

Подростки (от 12 до 17 лет)

В зависимости от массы тела и полового развития при назначении необходимо оценить, какие дозы (для взрослых или для детей) являются оптимальными. Клинические данные показывают, что у детей клиренс флуконазола выше, чем у взрослых. Доза 100, 200 и 400 мг у взрослых соответствует 3, 6 и 12 мг/кг у детей, для достижения сопоставимого системного воздействия.

Новорожденные (от 0 до 27 дней)

Возрастная группа	Дозирование	Рекомендации
0-14 дней	Такая же доза в мг/кг, как для младенцев и детей, с интервалом введения 72 ч	Не превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 ч
15-27 дней	Такая же доза в мг/кг, как для младенцев и детей, с интервалом введения 48 ч	Не превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 ч

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто: анемия; редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко: анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто: снижение аппетита; редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Нарушения психики: нечасто: сонливость, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головная боль; нечасто: судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса; редко: тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто: головокружение.

Нарушения со стороны сердца: редко: *torsade des points*, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: боли в животе, тошнота, рвота, диарея; нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы; нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина; редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатоцеллюлярное повреждение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: сыпь; нечасто: крапивница, зуд, токсикодермия, повышенная потливость; редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острые генерализованные экзантематозно-пустулезные высыпания, эксфолиативный дерматит, отек лица, алопеция.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто: усталость, недомогание, астения, жар.

Дети

Структура и частота возникновения побочных эффектов сопоставимы с таковыми у взрослых.

Противопоказания

– гиперчувствительность (в т.ч. к другим азольным противогрибковым лекарственным средствам в анамнезе);

- одновременное применение терфенадина у пациентов, получающих флуконазол в дозе 400 мг в день или выше;
- одновременное назначение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое: промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50%.

Меры предосторожности

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функцию почек и печени. При возникновении нарушений функции почек и печени следует прекратить применение лекарственного средства. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо, симптомы исчезают после прекращения терапии.

Больные СПИДом и злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, лекарственное средство следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда.

Рекомендуется осуществлять контроль концентрации циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, т.к. у больных с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сутки приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме.

Во время лечения не рекомендуется употреблять спиртные напитки и принимать седативные лекарственные средства.

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций для дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций для дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата флуконазол. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение лекарственных средств, влияющих на интервал QT. Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с препаратами, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Гепатобилиарная система. Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с дисфункцией печени. Применение флуконазола было связано с редкими случаями тяжелой гепатотоксичности, включая летальные исходы, в основном у пациентов с серьезными заболеваниями. В случаях гепатотоксичности, связанной с флуконазолом, не наблюдалось явной зависимости с общей суточной дозой, продолжительностью терапии, полом или возрастом пациента. Гепатотоксичность флуконазола обычно была обратимой после прекращения терапии. Пациенты, у которых развиваются нарушения функции печени во время терапии флуконазолом, должны тщательно контролироваться на предмет развития более серьезных повреждений печени. Пациент должен быть проинформирован о симптомах, которые свидетельствуют о печеночной недостаточности (астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). Применение флуконазолом в таких случаях должно быть немедленно прекращено.

Применение при беременности и в период лактации. Результаты обсервационного исследования показали повышенный риск спонтанных аборт у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности.

Описаны случаи множественных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг в день) для лечения кокцидиоидомикоза. Причинно-следственная взаимосвязь этих случаев с приемом флуконазола неясна. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность лекарственного средства. Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не должен использоваться при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск. Флуконазол в высоких дозах и/или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке ниже, чем в плазме крови. Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 200 мг или меньше. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами. Специальные исследования не проводились. Пациенты должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения или судорог. При возникновении таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Флуконазол совместим с 5%, 10% или 20% раствором глюкозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, раствором хлористого калия в глюкозе, раствором натрия бикарбоната 4,2%, изотоническим раствором натрия хлорида. Смешивать раствор флуконазола для инфузий с любыми другими лекарственными средствами не рекомендуется.

Противопоказано совместное применение флуконазола со следующими средствами:

Цизаприд: имеются сообщения о сердечных проявлениях, включая torsade des pointes. В контролируемых исследованиях установлено, что совместный прием флуконазола в дозе 200 мг и цизаприда 20 мг 4 раза в день, приводил к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT.

Астемизол: совместное применение может уменьшить клиренс астемизола, приводя к повышению его концентрации в плазме крови и удлинению интервала QT, в редких случаях – к возникновению пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пимозид и хинидин: совместное применение с флуконазолом может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в

плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Эритромицин: одновременное применение потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной летальности.

Терфенадин: из-за возникновения серьезных сердечных аритмий, вторичных к удлинению интервала QTс у пациентов, получающих противогрибковые препараты азола в сочетании с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия. Одно исследование при суточной дозе флуконазола 200 мг не продемонстрировало пролонгации интервала QTс. Другое исследование флуконазола в суточной дозе 400 и 800 мг показало, что флуконазол, принимаемый в дозах 400 мг в день или более, значительно повышает уровень терфенадина в плазме при одновременном приеме. Комбинированное использование флуконазола в дозах 400 мг и более с терфенадином противопоказано (см. Раздел 4.3). Совместное применение флуконазола в дозах ниже 400 мг в день с терфенадином следует тщательно контролировать.

Не рекомендовано одновременное назначение с флуконазолом:

Галофантрин: флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрин в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих препаратов потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной летальности.

Амиодарон: одновременный прием флуконазола с амиодароном может увеличить пролонгацию QT. Поэтому следует соблюдать осторожность при сочетании обоих препаратов, особенно с высокой дозой флуконазола (800 мг).

Необходимы меры предосторожности и коррекция дозы при совместном приеме флуконазола со следующими лекарственными средствами:

Коррекция дозы флуконазола из-за влияния других лекарственных средств

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к 25% снижению AUC и 20% укорочению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, получающих рифампицин, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы флуконазола.

Гидрохлортиазид: В исследовании фармакокинетического взаимодействия совместное введение нескольких доз гидрохлортиазида здоровым добровольцам, получавшим флуконазол, увеличило концентрацию флуконазола в плазме на 40%. Полученные клинические данные не влияют на режим дозирования флуконазола у пациентов, получающих сопутствующие диуретики.

Коррекция дозы других лекарственных средств из-за влияния на них флуконазола:

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/зарегистрированным взаимодействиям, указанным ниже, существует риск увеличения концентрации в плазме других соединений, метаболизирующихся с помощью CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при совместном назначении с флуконазолом. Поэтому следует проявлять осторожность при использовании этих комбинаций и тщательно контролировать состояние пациентов. Ингибирующее влияние флуконазола сохраняется 4-5 дней после прекращения лечения им из-за длительного периода полувыведения.

Альфентанил: при одновременном применении может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Установлено, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила

может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам выявило небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и приводит к повышению уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола и целекоксиба повышались C_{max} и AUC целекоксиба. Может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое.

Циклофосфамид: одновременное применение приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностике или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

Эверолимус: хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана и его активного метаболита (Е-3174), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: при одновременном применении с флуконазолом повышались C_{max} и AUC флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном повышались C_{max} и AUC фармакологически активного изомера (S-(+)-ибупрофена). Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен,

лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендовано осуществлять мониторинг побочных реакций, связанных с НПВС. Может потребоваться корректировка дозы НПВС. *Преднизолон*: сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизолона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшая после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Вероятно, отмена флуконазола вызвала усиление активности CYP3A4 и ускорение метаболизма преднизолона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного времени одновременно применяют оба средства, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

Алкалоиды барвинка: хотя соответствующих исследований не проводили, флуконазол, вероятно, из-за ингибирования CYP3A4 может привести к повышению концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

Витамин А: сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме ложной опухоли головного мозга, которая исчезла после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь здоровыми добровольцами мужского пола привело к повышению максимальной концентрации и AUC вориконазола. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что связано со снижением клиренса зидовудина при пероральном приеме приблизительно на 45%. Также удлиняется на 128% период полувыведения зидовудина. Пациенты, получающие эту комбинацию, должны быть под наблюдением для отслеживания развития неблагоприятных реакций, связанных с зидовудином. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы зидовудина.

Антикоагулянты: в постмаркетинговом периоде, как и в случае с другими противогрибковыми азолами, сообщалось о случаях кровотечения (кровоподтеки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена) в связи с увеличением протромбинового времени у пациентов, получавших флуконазол одновременно с варфарином. Во время сопутствующего лечения флуконазолом и варфарином протромбиновое время было увеличено в 2 раза, вероятно, из-за ингибирования метаболизма варфарина через CYP2C9. У пациентов, получающих антикоагулянты типа кумарина или индандиона одновременно с флуконазолом, следует тщательно контролировать протромбиновое время. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), в том числе мидазолам, триазолам: После перорального введения мидазолама флуконазол приводил к значительному увеличению концентраций мидазолама и психомоторных эффектов. Одновременный прием флуконазола 200 мг и мидазолама 7,5 мг перорально увеличивал AUC мидазолама и период полувыведения в 3,7 раза и в 2,2 раза соответственно. Флуконазол по 200 мг в день, вводимый одновременно с триазоламом по 0,25 мг перорально, увеличивал AUC триазолама и период полувыведения в 4,4 раза и в 2,3 раза соответственно.

Потенцированные и пролонгированные эффекты триазолама наблюдались при одновременном лечении флуконазолом. Если сопутствующая терапия бензодиазепином необходима у пациентов, получающих флуконазол, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы бензодиазепа, и следует надлежащим образом контролировать пациентов.

Фентанил: сообщается об одном смертельном случае интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия фентанила с флуконазолом. Кроме того, у здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно задерживает выведение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести к угнетению дыхания. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться корректировка дозировки фентанила.

Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Сопутствующее повторное введение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно вызывало увеличение фенитоина AUC₂₄ на 75% и C_{min} на 128%. При совместном введении следует контролировать уровни концентрации фенитоина в сыворотке, чтобы избежать его токсичности.

Рифабутин: флуконазол повышает сывороточные концентрации рифабутина, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. Были сообщения об увеитах у пациентов, которым совместно вводили флуконазол и рифабутин. При комбинированной терапии следует учитывать симптомы токсичности рифабутина.

Препараты сульфонилмочевины: было показано, что флуконазол продлевает период полувыведения из сыворотки одновременно вводимых оральных препаратов сульфонилмочевины (например, хлорпроамида, глибенкламида, глипизида, толбутамида) у здоровых добровольцев. Частый мониторинг уровня глюкозы в крови и соответствующее снижение дозы сульфонилмочевины рекомендуется при одновременном назначении.

Теофиллин: в исследовании с плацебо-контролируемым взаимодействием введение флуконазола 200 мг в течение 14 дней привело к снижению средней скорости клиренса теофиллина на 18%. Пациенты, которые получают высокие дозы теофиллина или с высоким риском развития токсического действия теофиллина, должны контролироваться на появление признаков токсичности теофиллина при приеме флуконазола. Терапия должна быть изменена, если признаки токсичности развиваются.

Азитромицин: открытое рандомизированное трехстороннее перекрестное исследование на 18 здоровых пациентах позволило оценить влияние однократной пероральной дозы азитромицина 1200 мг на фармакокинетику однократной пероральной дозы флуконазола 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Не было выявлено значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, в то время как при ежедневном приеме 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивались на 40% и 24% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в этих дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных оральных контрацептивов.

Ивакафтор: совместное введение с ивакафтором, потенциатором трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе, повышало экспозицию ивакафора в 3 раза и воздействие гидроксиметил-ивакафтора в 1,9 раза. Для пациентов, принимающих сопутствующие умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в день.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 100 мл в бутылках. Каждую бутылку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: 24 бутылки вместе с инструкцией по применению в ящики из гофрированного картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

