

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 12 » ноября 201 9 г.
№ N024707

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Флуконазол

Торговое название

Флуконазол

Международное непатентованное название

Флуконазол

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 2 мг/мл

Состав

100 мл раствора содержат

активное вещество: флуконазол, 200.0 мг,

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты системного использования.
Противогрибковые препараты для системного применения. Триазола
производные. Флуконазол.

Код АТХ J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенного введения препарата биодоступность составляет 90%.
Концентрации в плазме находятся в прямой пропорциональной
зависимости от дозы.

Уровень равновесной концентрации 90 % достигается к 4 - 5 дню после нескольких введений препарата один раз в сутки.

Введение ударной дозы в 1 - й день, в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь концентрации (C_{ss}) 90 % ко 2 - му дню.

Распределение

Кажущийся объем распределения почти соответствует полному объему воды в организме. Связывание с белками плазмы низкое (11 - 12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма.

Уровень флуконазола в слюне и мокроте равен его содержанию в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют примерно 80 % соответствующих уровней в плазме.

Высокая концентрация флуконазола в коже, которая превышает концентрацию в сыворотке крови, достигается благодаря его кумуляции в роговом слое кожи, эпидермисе/дерме и в поту, выделяемом экзокринными железами. Аккумуляция флуконазола происходит в роговом слое. При применении дозы 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола составляла 73 мкг/г через 12 дней терапии и 5,8 мкг/г через 7 дней после прекращения лечения. При применении дозы 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое составляла 23,4 мкг/г на 7 - й день и 7,1 мкг/г через 7 дней после приема второй дозы.

Концентрация флуконазола в ногтях через 4 месяца терапии дозами 150 мг один раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в больных ногтях; флуконазол обнаруживался в образцах ногтей даже через 6 месяцев после окончания терапии.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется только до вторичных метаболитов. Из радиоактивной дозы всего 11 % было выведено вместе с мочой в измененной форме. Флуконазол селективно ингибирует изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, а также CYP2C19.

Выведение

Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет примерно 30 часов. Основным путем выведения является почечная экскреция: примерно 80 % принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного лекарственного препарата. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Признаки наличия циркулирующих метаболитов отсутствуют.

Длительный период полувыведения из плазмы лежит в основе применения однократной дозы для лечения вагинального кандидоза, применения один раз в сутки или один раз в неделю для других показаний.

Фармакокинетика при нарушении функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 20$ мл/мин.) период полувыведения увеличивался с 30 до 98 часов. Вследствие этого необходимо снижение дозы. Флуконазол выводится в процессе гемодиализа и в меньшей степени при помощи перитонеального диализа. После

трехчасового сеанса гемодиализа из крови удаляется около 50 % флуконазола.

Фармакокинетика у детей

После приема 2 - 8 мг/кг флуконазола детьми в возрасте от 9 месяцев до 15 лет значение AUC у них составило 38 мкг х ч/мл на 1 мг/кг единиц дозирования. После применения многократных доз средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы колебалась между 15 и 18 часами, а объем распределения составил примерно 880 мл/кг. После однократного применения препарата наблюдался более длительный период полувыведения из плазмы, который составлял приблизительно 24 часа. Эти данные можно сопоставить с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после его однократного внутривенного введения в объеме 3 мг/кг детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у данной возрастной группы составил примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен исследованием фармакокинетики для недоношенных новорожденных.

Фармакокинетических данных по дозировке для доношенных новорожденных недостаточно.

Средний возраст пациентов на момент применения первой дозы составлял 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес при рождении - 0,9 кг (диапазон от 0,75 до 1,10 кг) среди 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 28 недель. Семь пациентов прошли полный курс лечения согласно протоколу; каждые 72 часа им вводили внутривенно флуконазол в дозе 6 мг/кг, в общей сложности не более пяти доз. Средний период полувыведения (часов) 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 х ч/мл) составляла 271 (диапазон 173 - 385) в 1 - й день, затем увеличилась в среднем до 490 (диапазон 292 - 734) на 7 - й день и сократилась в среднем до 360 (диапазон 167 - 566) на 13 - й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070 - 1470) в 1 - й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 (диапазон 510 - 2130) на 7 - й день и до 1328 (диапазон 1040 - 1680) на 13 - й день.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Исследования показали, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь, у пожилых пациентов, в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики C_{max} достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл. Средние значения AUC было $76,4 \pm 20,3$ мкгч/мл, а средний период полувыведения - 46,2 ч. Значение этих фармацевтических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} .

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0-24 ч, 22%) и почечный клиренс

флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол - противогрибковое средство триазольной группы. Основным механизмом его действия является подавление опосредованной грибковым цитохромом Р - 450 реакции деметилирования 14 - альфа - ланостерола, являющегося ключевым веществом в биосинтезе эргостерола в грибах. Накопление 14 - альфа - метилстеролов вызывает последующее снижение уровня эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Установлено, что Флуконазол более селективен по отношению к изоферментам системы цитохрома Р - 450 грибов, чем по отношению к различным изоферментам системы цитохрома Р - 450 млекопитающих.

Исследования показали, что ежедневный прием 50 мг флуконазола продолжительностью до 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме у мужчин или на концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. У здоровых добровольцев мужского пола применение флуконазола в дозе 200 - 400 мг ежедневно не оказывало клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов и на реакцию, стимулируемую АКТГ. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Чувствительность in vitro

In vitro флуконазол проявляет противогрибковую активность в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Грибок *C. glabrata* проявляет чувствительность в широком диапазоне, в то время, как *C. krusei* устойчив к воздействию флуконазола.

Флуконазол также проявлял 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*.

Механизм развития резистентности

У представителей рода *Candida* обнаружен ряд защитных механизмов против воздействия антимикотиков группы азолов. Для грибковых штаммов, выработавших один или несколько таких механизмов резистентности, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) флуконазола увеличена, что негативно сказывается на эффективности препарата в исследованиях *in vivo* и в клинических исследованиях.

Имеются сведения о возникновении суперинфекции, вызванной не только штаммом *C. albicans*, но и другими штаммами рода *Candida*, которые по

сути не чувствительны к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В таких случаях требуется применение альтернативной антигрибковой терапии.

Показания к применению

Лечение у взрослых:

- криптококковый менингит
- кокцидиоидомикоз
- инвазивный кандидоз
- кандидоз слизистых оболочек, в том числе орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно - слизистый кандидоз
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с применением зубных протезов), когда недостаточно соблюдена гигиена полости рта или местное лечение

Профилактика у взрослых:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ - инфицированных пациентов с высоким риском рецидива
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток)

Лечение доношенных новорожденных, младенцев, детей младшего возраста, детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет:

Флуконазол используется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеальный, эзофагеальный), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозной инфекции у пациентов с иммуносупрессией. Флуконазол может быть использован в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Способ применения и дозы

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. Лечение следует продолжать до полного исчезновения симптомов и нормализации лабораторных показателей. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидиву.

<u>Показания</u>	<u>Дозы</u>	<u>Продолжительность лечения</u>
Криптококковые инфекции	- Лечение криптококкового менингита Доза насыщения: 400 мг в первый день	Обычно не менее 6-8 недель. При жизнеугрожающих состояниях

		Последующая доза: 200-400 мг один раз в сутки	суточная доза может быть повышена до 800 мг
	- Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных с высоким риском его развития	200 мг один раз в сутки	В течение периода времени, установленного лечащим врачом
Кокцидиоидомикоз		200-400 мг один раз в сутки	От 11 до 24 месяцев и дольше в зависимости от состояния пациента. Может использоваться доза 800 мг в сутки для лечения некоторых видов инфекций, в особенности инфекций с поражением мозговых оболочек
Инвазивный кандидоз		Доза насыщения: 800 мг в первый день Последующая доза 400 мг один раз в сутки	Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первого негативного результата посева и разрешения симптомов кандидемии

Кандидозы слизистых оболочек	- Орофаринге- альный кандидоз	Доза насыщения: 200-400 мг в первый день Последующая доза: 100-200 мг один раз в сутки	7-21 день до ремиссии орофарингеального кандидоза. У пациентов с тяжелой иммуносупрессией препарат можно назначать более длительное время
	- Эзофагиальный кандидоз	Доза насыщения: 200-400 мг в первый день Последующая доза: 100-200 мг один раз в сутки	14-30 дней до ремиссии эзофагиального кандидоза. У пациентов с тяжелым иммунодефицитом препарат можно назначать более длительное время
	- Кандидурия	200-400 мг один раз в сутки	7-21 день. У пациентов с тяжелым иммунодефицитом препарат можно назначать более длительное время
	- Хронический атрофический кандидоз ротовой полости	50 мг один раз в сутки	14 дней
	- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50-100 мг один раз в сутки	До 28 дней. Продолжительност ь лечения более длительное время зависит от тяжести инфекции или иммунодефицита и вызванной им

			инфекции
Профилактика рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ инфекцией, у которых риск их развития повышен	- Орофарингеальный кандидоз	100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение периода времени, установленного лечащим врачом
	- Эзофагиальный кандидоз	100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение периода времени, установленного лечащим врачом
Профилактика кандидозных инфекций		200-400 мг в один раз в сутки	Препарат назначают за несколько дней до вероятного появления нейтропении, а после того, как число нейтрофилов возрастёт до 1000/мм ³ , продолжают лечение флуконазолом ещё в течение 7 дней

Применение у пожилых людей

Дозировка должна быть скорректирована на основе функции почек.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Флуконазол преимущественно выводится с мочой в виде неизмененного лекарственного препарата. При однократном приеме изменения дозы не требуется. У больных с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
-----------------------------	----------------------------

> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждого диализа

Пациенты на регулярном диализе должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого диализа; в дни, когда нет диализа, больные должны получать сокращенную дозу в соответствии с их клиренсом креатинина.

Применение у больных с печеночной недостаточностью

Данные о применении Флуконазол у пациентов с нарушением функции печени ограничены, поэтому у таких пациентов данный препарат следует применять с осторожностью.

Применение у детей

Максимальная доза у детей не должна превышать 400 мг/сутки.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность терапии должна быть основана на клиническом и микологическом ответе.

Флуконазол назначается детям в виде однократной ежедневной дозы.

Дозировки для пациентов детского возраста с нарушением функции почек указаны выше в разделе «Применение у больных с почечной недостаточностью». Фармакокинетика флуконазола не была изучена у детей с почечной недостаточностью.

Младенцы и дети в возрасте от 28 дней до 11 лет

- *Кандидоз слизистых оболочек*: начальная доза 6 мг/кг, последующие дозы по 3 мг/кг в сутки. Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять начальную дозу.

- *Инвазивный кандидоз и криптококковый менингит*: доза от 6 до 12 мг/кг в сутки. Продолжительность в зависимости от тяжести заболевания.

- *Поддерживающая терапия в целях предотвращения рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидивов*. Доза 6 мг/кг в сутки. Продолжительность в зависимости от тяжести заболевания.

- *Профилактика инфекций, вызванных грибами рода Candida, у пациентов с ослабленным иммунитетом*. Доза от 3 до 12 мг/кг в сутки. Продолжительность в зависимости от степени и выраженности индуцированной нейтропении

Подростки (от 12 до 17 лет)

В зависимости от массы тела и степени пубертатного развития, назначающий препарат врач должен определить, какой режим дозирования (для взрослых или детей) является наиболее подходящим. Клинические данные указывают на то, что у детей клиренс флуконазола более высокий, чем у взрослых. Доза 100, 200 и 400 мг у взрослых соответствует 3, 6 и 12 мг/кг веса у детей для достижения сопоставимого системного воздействия.

Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней)

- *Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней)*: каждые 72 часа применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев и детей до 11 лет. Не

следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 72 часа, из-за медленного выведения флуконазола из организма новорожденных.

- *Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней):* каждые 48 часов применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев и детей до 11 лет. Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 48 часов.

Способ применения

Флуконазол можно вводить внутривенно в виде инфузии со скоростью не более 10 мл/мин. В растворе флуконазола для внутривенного введения содержится 0,9 % раствор натрия хлорида; в каждом 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль ионов натрия и хлора. Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Побочные действия

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестная частота (по имеющимся данным установить частоту встречаемости не представляется возможным).

Часто

- головная боль
- боли в животе, диарея, тошнота, рвота
- повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови

- сыпь

Нечасто

- анемия
- снижение аппетита
- сонливость, бессонница
- судороги, парестезия, головокружение, дисгевзия (расстройство восприятия вкуса)
- вертиго
- запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту
- холестаза, желтуха, гипербилирубинемия
- токсидермия, крапивница, зуд, повышенное потоотделение
- миалгия
- усталость, недомогание, астения, лихорадка

Редко

- агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
- анафилаксия
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия
- тремор

- полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes), удлинение интервала QT
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение;
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция

Неизвестно

- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)

Пациенты детского возраста

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения лабораторных показателей от нормы, зафиксированные во время клинических исследований у пациентов детского возраста, сравнимы с таковыми у взрослых пациентов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более
- одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством фермента CYP3A4, такие как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон и эритромицин противопоказано у больных, получающих флуконазол
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: при одновременном приеме флуконазола и цизаприда были выявлены случаи реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Контролируемое исследование показало, что одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг один раз в день и цизаприда в дозе 20 мг четыре раза в день приводил к существенному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

Терфенадин: исследования взаимодействий были проведены по причине возникновения серьезной сердечной аритмии, развившейся по причине удлинения интервала QT у пациентов, получавших азольные противогрибковые препараты вместе с терфенадином. По данным исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки удлинения интервала QT не наблюдалось. Другое исследование, при

котором флуконазол принимался по 400 мг и 800 мг в сутки, показало, что прием флуконазола в дозах 400 мг в сутки и более приводит к значительному повышению плазменных уровней терфенадина. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг и более с терфенадином противопоказано. Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки и терфенадина следует проводить под тщательным наблюдением врача.

Астемизол: одновременное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. Повышенные плазменные концентрации астемизола могут привести к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к возникновению аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременный прием астемизола и флуконазола противопоказан.

Пимозид: одновременное применение флуконазола и пимозида может привести к ингибированию метаболизма пимозида. Повышенные плазменные концентрации пимозида могут привести к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к возникновению желудочковой аритмии тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Совместный прием флуконазола и пимозида противопоказан.

Хинидин: одновременное применение флуконазола и хинидина может привести к ингибированию метаболизма хинидина. При применении хинидина наблюдались случаи удлинения интервала QT и редкие случаи желудочковой аритмии тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Совместный прием флуконазола с хинидином противопоказан.

Эритромицин: Совместный прием флуконазола и эритромицина может увеличивать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsades de pointes) и, следовательно, внезапной коронарной смерти. Одновременный прием флуконазола и эритромицина противопоказан.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами не рекомендовано:

Галофантрин: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию галофантрина из-за ингибирующего действия на изофермент CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может увеличить риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, соответственно, риск внезапной сердечной смерти. Данной комбинации следует избегать.

Следует соблюдать осторожность при применении флуконазола со следующими препаратами

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола и амиодарона 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).

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

Препараты, влияющие на метаболизм флуконазола:

Рифампицин (индуктор фермента CYP450): При применении флуконазола у больных, получавших продолжительную терапию рифампицином, АUC (площадь под кривой всасывания) флуконазола снизилась на 25 %, период полувыведения снизился на 20 %. Пациентам, которые совместно принимают рифампицин, следует увеличить дозу флуконазола.

Исследования взаимодействия показали, что при пероральном приеме флуконазола в сочетании с пищей, циметидином, антацидами или после тотального облучения тела для пересадки костного мозга, не происходит клинически значимого нарушения всасывания флуконазола.

Гидрохлортиазид: В рамках исследования фармакокинетического взаимодействия, у здоровых добровольцев, одновременно принимавших флуконазол и многократные дозы гидрохлортиазида, уровень флуконазола в плазме крови повысился на 40%. Однако, это не требует изменения дозировки флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Действие флуконазола на метаболизм других препаратов:

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента цитохрома P450 (CYP) 2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Кроме взаимодействий, указанных ниже, существует риск повышения плазменных концентраций других соединений, метаболизирующихся ферментами CYP2C9 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. Поэтому, следует проявлять осторожность при использовании этих комбинаций, а за больными необходим тщательный контроль. Фермент-ингибирующее действие флуконазола сохраняется 4-5 дней после прекращения лечения из-за продолжительного периода полувыведения.

Альфентанил: При совместном введении 400 мг флуконазола и 20 мкг/кг алфентанила, внутривенно, наблюдается снижение клиренса и объема распределения, а также удлинение $T_{1/2}$ (периода полувыведения) алфентанила. Возможным механизмом действия является ингибирование флуконазолом фермента CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина: 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин могут быть измерены в начале комбинированной терапии и через неделю. Если необходимо, дозы амитриптилина/нортриптилина должны быть скорректированы.

Амфотерицин В: при одновременном применении флуконазола и амфотерицина у инфицированных мышей с нормальным и ослабленным иммунитетом, показало небольшое дополнительное противогрибковое действие при системных инфекциях, вызванных *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, антагонизм двух препаратов на системную инфекцию, вызванную *A. fumigatus*. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Антикоагулянты: Флуконазол повышает протромбиновое время (12%) при одновременном применении с варфарином. В постмаркетинговом исследовании, как и с другими азольными противогрибковыми препаратами, сообщалось об эпизодах кровотечения (гематомы, кровотечения из носа, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена), связанных с увеличением протромбинового времени у больных, получавших флуконазол одновременно с варфарином. В ходе сопутствующей терапии флуконазола и варфарина протромбиновое время пролонгировано в 2 раза, вероятно, вследствие ингибирования метаболизма варфарина через CYP2C9. Необходим тщательный контроль протромбинового времени у больных, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины (короткого действия) например мидазолам, триаололам: При совместном пероральном применении с мидазоламом, флуконазол приводит к существенному увеличению концентрации мидазолама и психомоторным эффектам. При совместном пероральном применении 7,5 мг мидазолама и 200 мг флуконазола отмечали значительное увеличение площади под кривой всасывания и периода полураспада 3,7 и 2,3 раза, соответственно. Совместное применение 200 мг флуконазола и 0,25 мг триаололама увеличивало площадь под кривой триаололама и период полураспада 4,4 раза и 2,3 раза, соответственно. Отмечали более выраженное и продолженное действие триаололама при совместном его применении с флуконазолом. Если больным, получающим флуконазол, требуется сопутствующая терапия бензодиазепинами, необходимо снижение дозы бензодиазепинов, а больных необходимо тщательно наблюдать.

Карбамазепин: Флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и повышает концентрацию последнего в сыворотке на 30%. Существует риск развития карбамазепиновой токсичности. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от измерений концентрации/ эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол может значительно повышать системное воздействие антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется частый мониторинг побочных действий препаратов.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг), C_{max} и AUC целекоксиба увеличились на 68% и 134%, соответственно. Может потребоваться половина дозы целекоксиба в сочетании с флуконазолом.

Циклофосфамид: комбинированная терапия циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровней билирубина и креатинина в сыворотке крови. Комбинация может быть использована до того, как появится риск увеличения уровней билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: Был зарегистрирован один фатальный случай вероятного взаимодействия фентанила и флуконазола. Кроме того, в рандомизированном перекрестном исследовании с двенадцатью здоровыми добровольцами было продемонстрировано, что флуконазол существенно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может вызвать угнетение дыхания. Пациенты должны тщательно наблюдаться из-за потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы): увеличивается риск развития миопатии и острого некроза скелетных мышц (рабдомиолиз), когда флуконазол назначают одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются через CYP3A4, такие как аторвастатин и симвастатин, или через CYP2C9, такие как флувастатин. Если необходима сопутствующая терапия, больной должен наблюдаться на появление симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также необходимо контролировать уровень креатинкиназы. Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить, если наблюдается значительное повышение уровня креатинкиназы, или если диагностирована или подозревается развитие миопатии / рабдомиолиза.

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

Циклоспорин (субстрат фермента CYP 3A4): Флуконазол значительно увеличивает концентрацию и AUC циклоспорина. В течение совместного применения флуконазола в дозе 200 мг в сутки и циклоспорина (2,7 мг/кг/сутки) AUC циклоспорина увеличивалась в 1,8 раз. Эта комбинация может быть использована путем снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Несмотря на то, что исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования изофермента CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол увеличивает плазменную концентрацию сиролимуса, предположительно, путем ингибирования метаболизма сиролимуса посредством CYP3A4 и Р-гликопротеина. Эта комбинация может использоваться при коррекции дозы сиролимуса в зависимости от измерений эффекта/концентрации.

Такролимус: Флуконазол может повысить сывороточные концентрации такролимуса при пероральном приеме до 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса в кишечнике посредством CYP3A4. Не было обнаружено никаких существенных фармакокинетических изменений при внутривенном введении такролимуса. Увеличение уровня такролимуса было связано с нефротоксичностью. Дозировка перорального такролимуса должна быть снижена в зависимости от концентрации препарата.

Лозартан: Флуконазол ингибирует метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть антагонизма

рецепторов ангиотензина II, который происходит во время лечения лозартаном. Больные должны постоянно контролировать артериальное давление.

Метадон: Флуконазол может повысить концентрации метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23% и 81%, соответственно, при одновременном назначении с Флуконазол по сравнению с монотерапией флурбипрофеном. Аналогичным образом, C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] были увеличены на 15% и 82%, соответственно, когда флуконазол назначался одновременно с рацемической смесью ибупрофена (400 мг) по сравнению с монотерапией последнего.

Флуконазол может усилить системное воздействие других НПВП, которые метаболизируются посредством CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется частый мониторинг на побочное действие и токсичность, связанную с НПВП. Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: Флуконазол ингибирует печеночный метаболизм фенитоина. При совместном повторном введении внутривенно 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина отмечали увеличение площади под кривой концентрации-времени фенитоина на 75 %, а максимальную концентрацию на 128 %. При одновременном приеме, должны проверяться уровни концентрации фенитоина в сыворотке крови, чтобы избежать фенитоиновой токсичности.

Преднизон: был зафиксирован случай, когда у пациента после трансплантации печени, получавшего лечение преднизоном, после прекращения трехмесячной терапии флуконазолом развилась острая недостаточность коры надпочечников. Предполагается, что отмена флуконазола привела к увеличению активности фермента CYP3A4, что в свою очередь вызвало усиление метаболизма преднизона. Пациентов, получающих длительно лечение флуконазолом и преднизоном, следует наблюдать на предмет развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин: При совместном применении флуконазола и рифабутина, концентрация рифабутина увеличивается на 80 %. У больных, получавших совместно рифабутин и флуконазол, отмечали увеит, поэтому этих больных необходимо строго контролировать. При совместном применении следует учитывать симптомы токсичности рифабутина.

Саквинавир: Флуконазол повышает значения AUC и C_{max} саквинавира с участием ферментов приблизительно на 50 % и 55 % соответственно из-за ингибирования печеночного метаболизма саквинавира с участием фермента CYP3A4, а также ингибирования Р - гликопротеина. Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не было изучено и может

быть более выраженным. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: Флуконазол удлиняет период полувыведения из сыворотки при одновременном приеме пероральных препаратов сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) у здоровых добровольцев. Рекомендуется частый контроль глюкозы крови и соответствующее уменьшение дозы сульфонилмочевины.

Теофиллин: В испытаниях совместного действия, контролируемых плацебо, 200 мг флуконазола в сутки, примененного в течение 14 дней, снизило клиренс теофиллина на 18 %. Поэтому, при применении больших доз теофиллина совместно с флуконазолом необходимо тщательно контролировать больных, и при появлении признаков передозировки или токсичности теофиллина, его дозу необходимо снизить.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при одновременном назначении с лекарственными препаратами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол). Таким образом, при назначении в сочетании с данными препаратами рекомендуется уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в день.

Алкалоиды Барвинка: Флуконазол может повысить плазменные уровни алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) и привести к нейротоксичности, из-за ингибирующего действия на CYP3A4.

Витамин А: в описании одного клинического случая у пациента, который проходил комбинированную терапию полностью транс - ретиноевой кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, было зафиксировано развитие нежелательных эффектов со стороны ЦНС в виде идиопатической внутричерепной гипертензии, которая исчезала после отмены флуконазола. Эту комбинацию можно использовать, но пациентов следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов, связанных с ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): Совместный прием вориконазола (400 мг внутрь каждые 12 часов в 1 день, затем 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг внутрь в 1 день, затем 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) у 6 здоровых мужчин приводил к повышению C_{max} и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. В последующем клиническом исследовании, включавшем 8 здоровых мужчин, прием вориконазола и флуконазола в меньшей дозировке/ или с меньшей частотой не приводил к устранению или ослаблению данного эффекта. Рекомендуется наблюдение в отношении развития побочных реакций на вориконазол, если вориконазол применяется после применения флуконазола.

Зидовудин: Флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно вследствие приблизительно 45% снижения клиренса

перорально принятого зидовудина. Период полувыведения зидовудина увеличивается приблизительно на 128% при совместном назначении с флуконазолом. Таким образом, пациенты получающие такую комбинацию должны находится под наблюдением в отношении развития побочных реакций на зидовудин. Может также потребоваться снижение дозы зидовудина.

Азитромицин: В открытом рандомизированном трехстороннем перекрестном исследовании 18 здоровых добровольцев производилась оценка влияния азитромицина при однократном приеме внутрь в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при однократном приеме в дозе 800 мг, а также оценка влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Значимого фармакинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином обнаружено не было.

Пероральные контрацептивные средства: При исследовании здоровых женщин 50 мг флуконазола не влияло на уровень действующих веществ, пероральных комбинированных, контрацептивных средств. 200 мг флуконазола увеличивал площадь под кривой концентрации-времени (AUC) этинилэстрадиола и левоноргестрела на 40 и 24 %, соответственно. На основании этих исследований, повторные дозы флуконазола не влияют на действие пероральных контрацептивных средств.

Ивакафтор: Увеличивается воздействия ивакафтора в 3 раза и воздействие гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза при одновременном назначении флуконазола с ивакафтором, потенциатором трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR). Рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в день для пациентов, принимающих сопутствующие умеренные ингибиторы СYP3A (например, флуконазол и эритромицин).

Особые указания

Дерматофития волосистой части головы

Исследования применения флуконазола при лечении дерматофитии волосистой части головы у детей показали, что он не превосходит по эффективности гризеофульвин: общая успешность лечения составила менее 20 %. Из этого следует, что флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии волосистой части головы.

Криптококкоз

Доказанных данных об эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других областей (например, криптококкоза легких и кожи) недостаточно, поэтому дать рекомендации по дозированию препарата невозможно.

Глубокие эндемические микозы

Доказанные данные об эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно - лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, поэтому рекомендации по дозированию препарата в этих случаях отсутствуют.

Почечная система

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции почек.

Недостаточность надпочечников

Флуконазол редко может вызвать недостаточность надпочечников.

Нарушение функции печени и желчевыводящих путей

Флуконазол следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени.

В редких случаях применение флуконазола сопровождается тяжелой гепатотоксичностью, в том числе с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях гепатотоксичности, связанной с флуконазолом не наблюдалось какой-либо явной взаимосвязи с общей суточной дозой, длительностью терапии, полом или возрастом пациентов. Гепатотоксичность флуконазола обычно имела обратимый характер и проходила после прекращения лечения.

Пациенты с отклонениями лабораторных показателей функции печени во время лечения флуконазолом должны находиться под постоянным наблюдением с целью предупреждения развития более тяжелых повреждений печени.

Лечащий врач должен проинформировать пациентов о характерных симптомах тяжелых последствий для печени (астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). Прием флуконазола следует немедленно прекратить, а пациенту следует обратиться к врачу.

Сердечно - сосудистая система

При применении некоторых азолов, в том числе флуконазола, имели место случаи удлинения интервала QT на электрокардиограмме. В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, принимавших флуконазол, были зарегистрированы очень редкие случаи удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*). Среди этих случаев были сообщения о тяжелобольных пациентах с многочисленными сопутствующими факторами риска, такими как структурное заболевание сердца, электролитные нарушения и сопутствующие препараты, которые также могли повлиять на ситуацию.

Флуконазол следует с осторожностью назначать пациентам с такими потенциально проаритмическими состояниями. Противопоказано одновременное применение других лекарственных препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью цитохрома P - 450 CYP3A4.

Галофантрин

Галофантрин увеличивает интервал QT при рекомендуемой терапевтической дозе и является субстратом CYP3A4. Поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

Кожные реакции

В редких случаях при лечении флуконазолом у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты, больные СПИДом, более подвержены развитию тяжелых кожных реакций на многие лекарственные препараты. Если у пациента, проходящего лечение от поверхностной грибковой инфекции, появляется сыпь, которую можно отнести к действию флуконазола, следует прекратить лечение данным лекарственным препаратом. При возникновении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, за ними следует вести тщательное наблюдение и отменить флуконазол в случае развития буллезных поражений или полиморфной эритемы.

Гиперчувствительность

Были зафиксированы редкие случаи анафилактической реакции.

Цитохром Р - 450

Флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19. Следует вести наблюдение за пациентами, принимающими флуконазол одновременно с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые метаболизируются изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Терфенадин

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки и терфенадина следует проводить под тщательным наблюдением лечащего врача.

Вспомогательные вещества

Флуконазол содержит 0,154 ммоль натрия на 1 мл. Это следует учитывать при применении препарата у пациентов, которым назначена диета с ограничением употребления натрия.

Беременность и период лактации

Беременность

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.

Период лактации

Концентрации флуконазола в грудном молоке ниже его концентраций в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после однократного приема стандартной дозы флуконазола 200 мг или менее.

Но не рекомендуется продолжать кормление грудью после многократного применения или приема большой дозы флуконазола.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований по влиянию флуконазола на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не проводилось. Во время приема флуконазола пациенты могут испытывать головокружение или судорожные приступы, поэтому при возникновении любого из этих симптомов следует избегать управления автотранспортными средствами и работы с механизмами.

Передозировка

Были зарегистрированы случаи передозировки препаратом Флуконазол.

Симптомы: усиление побочных действий препарата, сопровождавшихся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение - симптоматическое (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится, в основном, с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение препарата.

Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50 %

Форма выпуска и упаковка

По 100 мл препарата во флаконы из полипропилена с градуировкой 100, с петлей - держателем, укупоренные полипропиленовыми крышками с резиновой подкладкой и снабженные колпачком с отрывным кольцом для вскрытия, наваренным на флакон.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку или 120 флаконов вместе с инструкцией по применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку (групповая).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru