

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
(Информация для потребителей)

ФЛУКОНАЗОЛ
150 МГ КАПСУЛЫ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ СВИДЕТЕЛЬСТВО №

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА – Флуконазол

МЕЖДУНАРОДНОЕ (НЕПАТЕНТОВАННОЕ) НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА –
Флуконазол (Fluconazole)

СОСТАВ

Одна капсула содержит:

активное вещество: флуконазол - 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидратная, этилцеллюлоза.

Состав твёрдой желатиновой капсулы :

Крышечка и корпус: краситель бриллиантовый голубой FCF (E133, Цв. инд. 42090) (Голубой N° 1), краситель жёлтый «солнечный закат» (E110, Цвет инд. 15985) (Жёлтый N° 6), краситель хинолиновый жёлтый WS (E104, Цвет инд. 47005) (Жёлтый N° 10), диоксид титана (E 171, Цв. инд. 77891), пропиленгликоль (E1520), метилпарабен (E218), пропилпарабен (E216), лаурилсульфат натрия (E487), уксусная кислота (E260), кремния диоксид коллоидный (E551), желатин q.s.p.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА

Капсулы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Основные физико-химические свойства

Гранулированный порошок белого цвета или белого с оттенком розового цвета. Крышечка и корпус капсулы желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА И КОД АТХ

Противогрибковый препарат. Код АТХ – J02AC01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Флуконазол оказывает фунгистатический эффект. Флуконазол и другие триазол-производные противогрибковые агенты имеют аналогичный с имидазол-производными противогрибковыми агентами механизм действия. Как имидазолы, флуконазол, предположительно, оказывает противогрибковое действие путем изменений структуры клеточных мембран, что приводит к увеличению проницаемости мембран для молекул. Хотя точный механизм действия флуконазола и других триазолов полностью неизвестен, препараты ингибируют цитохром Р-450 14- α -десметилазу у чувствительных грибов, что и приводит к накоплению С-14 метилированных стеридов (например, ланостерола) и понижению концентрации эргостерола. Это объясняется тем, что атом азота (N-4) в молекуле триазола связывается с железом гема цитохрома Р-450 14- α -десметилазы в организме чувствительных грибов. В отличие от некоторых имидазолов, которые также уменьшают концентрацию АТФ в интактных клетках и сферопластах *Candida albicans*, флуконазол не оказывает существенных изменений на концентрацию АТФ в организме. Неясно, связан ли этот эффект с эффектами противогрибковых препаратов *in vivo*.

Флуконазол действует фунгистатически на *Candida albicans*, когда он находится в стационарной или в начальной фазе роста.

Восприимчивость in vitro

Флуконазол – представитель нового класса триазольных противогрибковых средств, являющийся мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в организме грибов. Механизм действия связан с выраженным ингибированием фермента 14α-деметилазы у грибов и вследствие этого подавлением синтеза эргостерола, основного компонента стенки грибов.

Активен в отношении возбудителей микозов, вызванных *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* spp., и *Trichophyton* spp. Не действует на некоторые штаммы *Candida* spp, вследствие длительного применения флуконазола. Отмечена перекрёстная резистентность с другими азольными противогрибковыми препаратами.

Микробиологическое взаимодействие: in vitro опытах выявлен синергический противогрибковый эффект тербинафина и флуконазола в отношении к *Candida albicans*.

PK / PD связь

В исследованиях на животных, была показана большая корреляция между значением МИК (минимальная ингибирующая концентрация) и эффективностью, нежели в экспериментальных исследованиях микозов *Candida* spp. В клинических исследованиях, существует почти 1:1 линейная связь между AUC (площадь под ROC-кривой) и дозой флуконазола. Существует также прямая зависимость, хотя и не совершенная, между значением AUC или дозы и успешным клиническим эффектом при кандидозе полости рта. Точно также лечение, малоэффективно для грибковых инфекций, вызванных штаммами, чувствительным только к высоким значениями МИК флуконазола.

Механизм(ы) резистентности

У *Candida* spp имеется ряд механизмов резистентности к азольным противогрибковым средствам. Грибковые штаммы, имеющие один или больше данных механизмов устойчивости, как известно, чувствительны только к высоким минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) флуконазола, который снижает эффективность in vivo и в клинике.

Имеются данные о случаях суперинфекций связанных с видами *Candida* , (за исключением *C. albicans*), которые изначально не чувствительны к флуконазолу (например, *Candida krusei*). Такие случаи могут потребовать иную противогрибковую терапию.

Контрольные/переломные точки (в соответствии с EUCAST – Европейский комитет по антимикробной чувствительности к антибиотикам)

Основываясь на анализах фармакокинетических/фармакодинамических (PK / PD) данных, чувствительность in vitro и клинический ответ EUCAST-AFST (Европейский комитет по антимикробной чувствительности к антибиотикам - отдел по противогрибковой чувствительности к антибиотикам) установил контрольные точки для флуконазола для видов *Candida* (EUCAST Рациональный документа флуконазола (2007) - версия 2). Они были разделены на неспецифических контрольные точки, которые были определены, в основном, на основе PK/PD данных и не зависят от распределений МИК (минимальная ингибирующая концентрация) специфических видов и видов с контрольными точками наиболее часто связанные с человеческой инфекцией. Данные контрольные точки представлены ниже:

Противогрибковые	Видовые контрольные точки (S≤/R>)					Невидоспецифические контрольные точки ^A S≤/R>
	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	

	<i>albicans</i>	<i>glabrata</i>	<i>krusei</i>	<i>parapsilosis</i>	<i>tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S – Восприимчивость, **R** = Резистентность

A – Невидоспецифические контрольные точки были определены в основном на основе РК / PD данных и не зависят от МИС распределений определенных видов. Они предназначены для использования только для тех организмов, которые не имеют контрольных точек.

-- – тесты на восприимчивость не рекомендуются, поскольку вид является неподходящей мишенью для лечения лекарством.

IE – нет доказательств того, что мишень будет подходящей для терапии лекарством.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание. После перорального приема, флуконазол хорошо всасывается и его уровень в плазме (и общая биодоступность) составляет больше 90% от уровня при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при приеме внутрь. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натошак, а период полувыведения составляет около 30 ч. Концентрация в плазме находится в прямой зависимости от дозы и достигается 90% равновесных концентраций к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки). Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение равновесной 90% концентрации ко 2-му дню.

Распределение. Объем распределения приблизительно равен общему объему жидкости в организме. Степень взаимодействия с белками низкая (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его уровней в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе и потовой жидкости достигаются концентрации препарата, превышающие сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - только 5.8 мкг/г. При приеме в дозе 150 мг 1 раз/нед. 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 в дозе 150 мг 1 раз/нед. составила 1.8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол, по-прежнему, определялся в ногтях.

Биотрансформация. Флуконазол метаболизируется лишь в незначительной степени. При приеме меченого препарата в исследованиях, только 11% дозы выводится из организма в измененной форме с мочой. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выделение. Период полураспада в плазме для флуконазола составляет около 30 часов. Основной путь экскреции почечный, примерно 80% введенной дозы выделяется мочой в неизменной форме. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Нет никаких доказательств о наличии циркулирующих метаболитов.

Длительный период полувыведения обеспечивает однократное введение терапевтической дозы один раз в день при применении для лечения вагинального кандидоза и один раз в неделю для других показаний.

Фармакокинетика при почечной недостаточности. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (GFR <20 мл / мин) период полувыведения увеличен с 30 до 98 часов. Следовательно, требуется снижение дозы. Флуконазол можно вывести из организма

гемодиализом и, в меньшей степени с помощью перитонеального диализа. После трех часового сеанса гемодиализа около 50% флуконазола выводится из крови.

Фармакокинетика у детей.

Данные фармакокинетики флуконазола данной возрастной группы были оценены у 113 педиатрических пациентов в 5 исследованиях (2 исследования однократного дозирования, 2 исследования многократного дозирования, и исследование у недоношенных новорожденных. Данные одного из исследований было неинтерпретируемы в связи с изменениями пути введения в процессе исследования. Дополнительные данные были получены из исследования с использованием нелицензированного средства .

После применения 2-8 мг / кг флуконазола у детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет, AUC составляла примерно 38 мкг·ч/мл была при дозе в 1 мг/кг. Средний период полувыведения флуконазола варьировали от 15 до 18 часов, а объем распределения был приблизительно 880 мл/кг после многократного дозирования. Более высокий уровень элиминации флуконазол из плазмы наблюдался примерно через 24 часов после приема однократной дозы препарата. Это сопоставимо с элиминацией флуконазола из плазмы крови после однократного введения 3 мг/кг внутривенно для детей в возрасте от 11 дней - 11 месяцев. Объем распределения в этой возрастной группе было около 950 мл / кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями у недоношенных новорожденных. Средний возраст при первой дозе составляет 24 часов (диапазон 9-36 часов) и средний вес при рождении был 0,9 кг (диапазон 0.75-1.10 кг) у 12 преждевременно рожденных среднего периода гестации составлял около 28 недель. Семь пациентов приняли участие в завершении исследования; максимум до пять раз по 6 мг / кг внутривенного инфузий флуконазола вводили каждые 72 часа. Средний период полураспада составил 74 часа (диапазон 44-185) в первый день, который снизился со временем в среднем до 53 (в диапазоне 30-131) на 7 день и до 47 (диапазон 27-68) на 13 день. Площадь под кривой (мкг·ч/мл) составила 271 (диапазон 173-385) первый день и возросла до среднего значения 490 (диапазон 292-734) на 7-й день и с последующим снижением до 360 (диапазон 167- 566) на 13-й день. Объем распределения (мл / кг) составил 1183 (диапазон 1070-1470) первый день с последующим ростом со временем, в среднем 1184 (диапазон 510-2130) на 7 день и 1328 (диапазон 1040-1680) на 13 день.

Фармакокинетика у пожилых пациентов. При однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь пожилым пациентам в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, установлено, что максимальная концентрация в плазме крови *Stach* достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, среднее значение AUC – $76,4 \pm 20,3$ мкг. ч/ мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Вагинальный кандидоз.
- Кандидозный баланит.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Взрослым

При *вагинальном кандидозе* или *кандидозном баланите* назначают 150 мг однократно.

У детей

Несмотря на наличие данных, поддерживающие использование флуконазола у детей, доступные данные по использованию флуконазола при генитальном кандидозе у детей до 16 лет ограничены. Применение в настоящее время по данному показанию не рекомендуется, если противогрибковое лечение данным препаратом не является в соответствующей ситуации обязательным и другой подходящей альтернативой терапии не существует.

Пожилым не требуется коррекция режима дозирования.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Флуконазол обычно хорошо переносится

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головная боль
- тошнота, рвота, боль в животе, диарея
- повышение уровня щелочной фосфатазы, сывороточного уровня аминотрансфераз (АЛТ и АСТ)
- сыпь

Нечасто (от $\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$)

- бессонница, сонливость
- судороги, головокружение, парестезия, изменение вкуса
- вертиго
- диспепсия, метеоризм, сухость во рту
- холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина
- зуд, крапивница, повышенное потоотделение,
- миалгия
- усталость, недомогание, слабость, лихорадка

Редко (от $\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$)

- агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анафилаксия, ангионевротический отек
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия
- тремор
- тахикардия, мерцание/трепетание желудочков, увеличение интервала QT
- гепатотоксичность, включая редкие случаи с летальным исходом, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярные повреждения
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, отек лица, алопеция

Неизвестно

- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Дети

Характер и частота побочных реакций и отклонений лабораторных показателей, зарегистрированных в ходе педиатрических клинических исследований, за исключением показания по генитальному кандидозу, сравнимы с теми, которые наблюдаются у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой.

- одновременный прием терфенадина во время многократного применения Флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше.
- одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством фермента CYP3A4, такие как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин.
- беременность, кормление грудью.
- детский возраст до 16 лет.
- острая порфирия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Почечная система

Флуконазол должен назначаться с осторожностью пациентам с почечной дисфункцией .

Гепатобилиарная система

Флуконазол должен назначаться с осторожностью пациентам с дисфункцией печени.

Прием флуконазола ассоциировался с редкими случаями развития серьезной гепатотоксичности со смертельным исходом, в первую очередь у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях, когда флуконазол ассоциируется с развитием гепатотоксичности, очевидная взаимосвязи с общей суточной дозой, длительностью терапии, пола или возраста пациента не наблюдается . Гепатотоксичность флуконазола обычно носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии.

Пациенты с нарушенными тестами функции печени на фоне приема флуконазола, должны находиться под тщательным контролем для профилактики развития более серьезного поражения печени.

Пациенты должны быть информированы о наводящих симптомах серьезного поражения печени (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). Лечение флуконазолом должна быть немедленно прекращено и пациент должен проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Во время постмаркетингового наблюдения, наблюдались очень редкие случаи пролонгации QT и аритмии по типу *torsades de pointes* у пациентов принимающих флуконазол. Эти случаи включали тяжелобольных с несколькими сопутствующими факторами риска, такими, как органоструктурная болезнь сердца, нарушение баланса электролитов и сопутствующее терапия, что, возможно могло явиться отягощающим фактором.

Флуконазол должен назначаться с осторожностью пациентам с вышеперечисленными потенциальными проаритмическими условиями. Совместное использование с другими лекарственными средствами, удлиняющим интервал QT и которые также метаболизируются с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4 противопоказаны.

Галофантрин

Исследования показывают, что галофантрин может удлинять интервал QT при применении в рекомендуемой терапевтической дозе, и является субстратом для печеночного микросомального фермента CYP3A4. И поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

Дерматологические реакции

Во время лечения флуконазолом у пациентов редко наблюдались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций вызванными разными лекарственными препаратами. Если сыпь, которая связана с приемом флуконазола, развивается во время лечения поверхностной грибковой инфекции пациента, дальнейшая терапия данным лекарственным препаратом должна быть прекращена. Если у пациентов с инвазивными / системными грибковыми инфекциями на

фоне приема препарата развивается сыпь, они должны под тщательным контролем врача и прием препарата следует прекратить, если у пациента развиваются буллезные поражения или же мультиформная эритема.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о анафилаксии.

Цитохром P450

Флуконазол является мощным ингибитором CYP2C9 и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором CYP2C19. Пациенты, лечившиеся флуконазолом, которые одновременно принимают другие лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, метаболизирующиеся ферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, должны находиться под постоянным мониторингом.

Терфенадин

Следует тщательно мониторить совместное применение флуконазола в дозе более 400 мг в день с терфенадином.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу моногидратную. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефиците лактазы Лаппа или глюкозогалактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

В составе капсулы содержится краситель желтый “Солнечный закат” (E110), который может вызывать аллергические реакции.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

Беременность

Результаты наблюдательного исследования указывают на повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом триместре беременности. Сообщалось о некоторых врожденных аномалиях (в том числе брахицефалия, дисплазия ушей, гигантский передний родничок, щелкающее бедро и лучеплечевой синостоз) у младенцев, чьи матери лечились в течение трех или больше месяцев от кокцидиоидомикоза с применением высокой дозы (400 - 800 мг в сутки) флуконазола. Связь между использованием флуконазола и развитием данных аномалий остается неясным.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность флуконазола.

Не следует использовать флуконазол в стандартных дозах и краткосрочных схемах лечения во время беременности, если нет очевидной в том необходимости.

Не следует использовать флуконазол в высокой дозе и / или в длительных схемах лечения во время беременности, кроме случаев потенциально опасных для жизни инфекций.

Кормление грудью

Флуконазол проникает в грудное молоко достигая более низких концентраций, чем в плазме. Грудное вскармливание может быть продолжено после однократного использования стандартной дозы флуконазола 200 мг и ниже. Грудное вскармливание не рекомендуется после повторного использования или после использования высокой дозы флуконазола.

Репродукция

Флуконазол не влияет на репродуктивность самок и самцов крыс.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ИСПОЛЬЗОВАТЬ МАШИНЫ

Никаких исследований не было проведено по вопросу о воздействии флуконазола на способность управлять транспортным средством или пользоваться механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или пользовании техникой, поскольку могут возникнуть головокружение или судороги при приеме флуконазола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: наблюдались случаи передозировки препарата, сопровождавшихся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение - симптоматическое (поддерживающие мероприятия 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%.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Одновременное применение с флуконазолом следующих лекарственных средств противопоказано:

Цизаприд: сообщалось о случаях сердечно-сосудистых осложнений по типу *torsade de pointes* у пациентов одновременно употреблявших флуконазол и цизаприд. Контролируемое клиническое исследование показало, что совместный прием 200 мг флуконазола один раз в день и 20 мг цизаприда четыре раза в день приводит к значительному увеличению уровней цизаприда в плазме и удлинению интервала QTc. Совместное применение цизаприда противопоказано у пациентов, получающих флуконазол.

Терфенадин: у пациентов, получающих азольные противогрибковые препараты в сочетании с терфенадином были проведены исследования данного взаимодействия, вследствие возникновения серьезных сердечных аритмий по причине удлинения вторичного интервала QT. Одно исследование с применением 200 мг суточной дозы флуконазола не выявило удлинения интервала QT. Еще одно исследование применения 400 мг и 800 мг суточной дозы флуконазола показало, что флуконазол принятый в дозах 400 мг в день или более, при одновременном приеме значительно увеличивает плазменные уровни терфенадина. Комбинированное использование флуконазола в дозе 400 мг или больше с терфенадином, противопоказано. Следует тщательно контролировать процесс при одновременном назначении флуконазола в дозах ниже, чем 400 мг в день с терфенадином.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом может уменьшить клиренс астемизола. В результате увеличение концентрации астемизола в плазме крови может привести к QT пролонгации и редких случаях проявлений аритмии по типу *torsade de pointes*. Совместное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид: хотя не изученный *in vitro* и *in vivo*, одновременное применение флуконазола с пимозидом может привести к ингибированию метаболизма пимозида. Повышенные плазменных концентраций пимозида могут привести к удлинению интервала QT и редких случаях к развитию аритмии по типу *torsade de pointes*. Совместное назначение флуконазола и пимозида противопоказано.

Хинидин: будучи неизученным *in vitro* и *in vivo*, одновременное применение флуконазола с хинидином может привести к ингибированию метаболизма последнего. Использование хинидина ассоциируется с пролонгацией QT и с редкими проявлениями аритмии по типу *torsades de pointes*. Одновременное назначение флуконазола и хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина увеличивает риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, аритмии по типу *torsade de pointes*) и внезапной смерти сердечного генеза. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Недопустимо одновременное применение следующих лекарственных:

Галофантрин: Флуконазол может повысить концентрацию галофантрина в плазме за счет ингибирующего эффекта на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина увеличивает риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT,

аритмии по типу *torsade de pointes*) и внезапной смерти сердечного генеза. Такую комбинацию следует избегать.

Одновременное применение следующих лекарственных средств приводит к мерам предосторожности и к корректировкам доз:

Влияние других лекарственных препаратов на флуконазол

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к 25% снижению AUC (площадь под кривой концентрация-время) и к 20% снижению периода полувыведения флуконазола. У больных, получающих сопутствующую терапию рифампицином, необходимо увеличение дозы флуконазола.

Влияние флуконазола на другие лекарственные препараты

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. Ферментингибирующее действие флуконазола сохраняется в течении 4-5 дней после прекращения лечения флуконазолом из-за продолжительного периода полувыведения.

Альфентанил: при одновременной терапии с Флуконазолом наблюдается снижение клиренса и объема распределения, а также удлинение $T_{1/2}$ (периода полувыведения) альфентанила. Возможным механизмом действия является ингибирование флуконазолом фермента CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы альфентанила.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и ослабленным иммунитетом, показало следующие результаты: небольшое дополнительное противогрибковое действие при системных инфекциях, вызванных *C. albicans*, никакого взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, антагонизм двух препаратов на системную инфекцию, вызванную *A. fumigatus*. Клинически значимые результаты, полученные в этом исследовании, неизвестны.

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), связанные с увеличением протромбинового времени у больных, получавших Флуконазол одновременно с варфарином. Необходим тщательный контроль протромбинового времени у больных, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины (короткого действия): при одновременном применении с мидазоламом, флуконазол приводит к существенному увеличению концентрации мидазолама и психомоторным эффектам. Это влияние на мидазолам более выражено после перорального приема флуконазола, чем после внутривенного введения. Если больным, получающим флуконазол, требуется сопутствующая терапия бензодиазепинами, необходимо снижение дозы бензодиазепинов, а больным необходимо тщательно наблюдать.

Флуконазол повышает AUC триазолама (однократная доза) приблизительно на 50%, C_{max} на 20-32% и $t_{1/2}$ на 25-50 %, из-за ингибирования метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

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 на побочное действие препаратов.

Флуконазол повышает чувствительность к системному воздействию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется постоянный мониторинг за развитием побочных эффектов.

Целекоксиб: во время сопутствующей терапии флуконазолом (200 мг в сутки) и целекоксибом (200 мг в сутки), 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: Флуконазол значительно задерживает элиминацию фентанила. Повышенные концентрации фентанила могут привести к дыхательной недостаточности.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы): увеличивается риск развития миопатии и острого некроза скелетных мышц (рабдомиолиз), при назначении флуконазола 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 предмет появления симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также должен проводиться контроль уровня креатинкиназы. Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить, если наблюдается значительное повышение уровня креатинкиназы, или если диагностирована или подозревается развитие миопатии / рабдомиолиза.

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

Циклоспорин: Флуконазол значительно увеличивает концентрацию и AUC циклоспорина. Эта комбинация может быть использована путем снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Хотя это и не изученно *in vivo* или *in vitro*, флуконазол может повысить сывороточные концентрации эверолимуса через ингибирование 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 превращение лозартана в его активный метаболит (Е-31 74), который отвечает за большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II, который происходит во время лечения лозартаном. Больные должны постоянно мониторить 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 флуконазолом 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 побочных действий и токсичности, связанную с НПВП. Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: Флуконазол ингибирует печеночный метаболизм фенитоина. При одновременном приеме, должны проверяться уровни концентрации фенитоина в сыворотке крови, чтобы избежать фенитоиновой токсичности.

Преднизон: больные, находящиеся на длительном лечении флуконазолом и преднизоном должны контролироваться на развитие недостаточности коры надпочечников после отмены приема Флуконазола.

Рифабутин: одновременное применение с флуконазолом приводит к повышению уровней рифабутин в сыворотке крови до 80%. Сообщалось о случаях развития увеита у больных, которым одновременно назначали флуконазол и рифабутин. Необходим тщательный контроль состояния больных, получающих рифабутин и флуконазол одновременно.

Саквинавир: Флуконазол увеличивает AUC саквинавира примерно на 50%, $C_{\max}$ примерно на 55% и уменьшает клиренс саквинавира примерно на 50% за счет ингибирования печеночного метаболизма саквинавира посредством CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

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

Теofilлин: прием Флуконазола по 200 мг в течение 14 дней приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина на 18%. Необходимо тщательно наблюдать больных, принимающих Флуконазол и теофиллин в высоких дозах, или больных с повышенным риском токсического действия теофиллина, с целью своевременного выявления симптомов передозировки теофиллина; при их появлении терапию следует изменить соответствующим образом.

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

Витамин А: Эту комбинацию можно использовать, но пациентов следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов, связанных с ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение перорального вориконазола (400 мг каждые 12 часов в 1 день, затем 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и перорального флуконазола (400 мг в 1-й день, затем 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к увеличению концентрации и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%), соответственно. Одновременное назначение вориконазола и флуконазола в любой дозе не рекомендуется.

Зидовудин: Флуконазол увеличивает $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно, из-за приблизительно 45% снижения клиренса зидовудина при пероральном приеме. Период полувыведения зидовудина удлиняется приблизительно на 128% после комбинированной терапии с флуконазолом. Больные, получающие эту комбинацию должны наблюдаться с целью выявления побочных реакций, связанных с приемом зидовудина. Может потребоваться уменьшение дозы зидовудина.

Азитромицин: не было обнаружено никакого значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Пероральные контрацептивы: не было отмечено никакого существенного влияния дозы флуконазола 50 мг на уровень данных гормонов, в то время как при суточной дозе 200мг, АУС (площади под кривой концентрация-время) этинилэстрадиола и левоноргестрела были увеличены на 40% и 24%, соответственно. Таким образом, многократное применение Флуконазола в таких дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных противозачаточных препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

СРОК ХРАНЕНИЯ

Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

10 капсул (1 блистер по 10 капсул) вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО “АРПИМЕД”

Республика Армения, Котайки марз, г. Абовян, 2-ой мкр, дом 19

Тел.: 374 (222) 21703, 21740 Факс: 374 (222) 21924

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО “АРПИМЕД”

Республика Армения, Котайки марз, г. Абовян, 2-ой мкр, дом 19

Тел.: 374 (222) 21703, 21740 Факс: 374 (222) 21924