

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФЛУКОНАЗОЛ
(FLUCONAZOLE)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 100 мг, 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропіл-метилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), тальк, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТС J02A C01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування таких захворювань у дорослих, як:

- криптококовий менінгіт;
- кокцидіодоз;
- інвазивні кандидози;
- кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;
- хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевих стоматологічних гігієнічних засобів;
- вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивуючий, коли місцева терапія не є доречною;
- кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною;
- дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли системна терапія не є доречною;
- дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доречним.

Профілактика таких захворювань у дорослих, як:

- рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;
- рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;
- зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік);
- профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злякисними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію чи пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Діти.

Застосовувати лікарський засіб зазвичай є можливим у віці від 5 років.

Флуконазол застосовують дітям для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна

застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку.

Терапію препаратом можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; після отримання результатів антибактеріальну терапію слід скоригувати відповідним чином.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

– Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).

Спосіб застосування та дози.

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибової інфекції. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування препарату.

При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Препарат застосовувати перорально або внутрішньовенно шляхом інфузії. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки.

Таблетки слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Дорослим.

Криптококоз.

- Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у перший день. Підтримуюча доза – 200-400 мг/добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

- Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг/добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдоз. Рекомендована доза становить 200-400 мг/добу. Тривалість лікування становить 11-24 місяці чи довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг/добу.

Інвазивні кандидози. Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день. Підтримуюча доза – 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

- Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200-400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100-200 мг/добу. Тривалість лікування становить 7-21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом.

- Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200-400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100-200 мг/добу. Тривалість лікування становить 14-30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом.

- Кандидурія: рекомендована доза становить 200-400 мг/добу протягом 7-21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом тривалість лікування можна збільшити.

- Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг/добу протягом 14 днів.

- Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50-100 мг/добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження імунітету.

Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик

його розвитку.

- кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100-200 мг/добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування є необмеженою для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. Рекомендована доза становить 200-400 мг. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм³.

Генітальні кандидози.

- Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт: рекомендована доза становить 150 мг разово.
- Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше випадків на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на 3 дні. Всього слід застосувати 3 дози (1 день, 4 день та 7 день). Після цього слід застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Дерматомікози.

- мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень, або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2-4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

- різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300-400 мг 1 раз на тиждень протягом 1-3 тижнів.

- дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати доти, доки інфікований ніготь не буде змінено здоровим. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3-6 місяців та 6-12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

Дітям.

Застосовувати лікарський засіб зазвичай є можливим у віці від 5 років.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Флуконазол застосовують 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушенням функцій нирок наведено нижче. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

Дітям віком від 12 років.

Залежно від ваги та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити яка доза препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. У дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Ефективність та безпечність застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування препарату дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Дітям віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати в перший день з метою більш швидкого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза препарату становить 6-12 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3-12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Пацієнтам літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функцій нирок (див. нижче).

Пацієнтам з нирковою недостатністю.

При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушенням функцій нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у перший день лікування слід застосовувати початкову дозу 50-400 мг залежно від показання. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до нижченаведеної таблиці:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток від рекомендованої дози
> 50	100 %
≤ 50 (без діалізу)	50 %
Регулярний діаліз	100 % після кожного діалізу

Пацієнти, які перебувають на регулярному діалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного діалізу. У день, коли діаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнтам з порушенням функцій печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку психіки: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи: головний біль, судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку, тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

З боку серця: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку кишково-шлункового тракту: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти.

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень з участю дітей співставні з такими у дорослих.

Передозування.

Існують повідомлення про передозування флуконазолом; одночасно повідомлялося про галюцинації та параноїдальну поведінку.

При передозуванні необхідно провести симптоматичну підтримуючу терапію та у разі необхідності промити шлунок.

Флуконазол значною мірою екскретується з сечею; форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані, отримані при разовому або повторному застосуванні флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про чисельні вроджені патології у новонароджених (включаючи брадифренію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400-800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що потенційно загрожують життю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації, ніж у плазмі крові.

Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше.

Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу.

Діти.

Застосовувати лікарський засіб можливо у віці від 5 років.

Особливості застосування.

Дерматофітія. Для лікування дерматофітії у дітей флуконазол не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому препарат не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

Криптококоз. Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу інших локалізацій (наприклад легеневого криптококозу та криптококозу шкіри) недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Глибокі ендемічні мікози. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракокцидіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гепатобілярна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

Серцево-судинна система. Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями

при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTс та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTс при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується.

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфолюативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти, хворі на СНІД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

Цитохром P450. Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування препарату. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд: повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин: повідомлялося про випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTс, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTс. Застосування флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол: сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане.

Пімозид та хінідин: сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

Еритроміцин: одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане.

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів.

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Одночасне вживання їжі, циметидин, антациди або подальше опромінення усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

Рифампіцин: одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та помірним інгібітором CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором CYP2C19. Окрім спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні із флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення.

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг спостерігалось двократне збільшення AUC₁₀, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В: одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом призвело до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *A. fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку

кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні із подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаололам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триаололаму перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триаололаму спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триаололаму.

Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін: флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну у сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату.

Блокатори кальцієвих каналів: деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб: при одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) та целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 % та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом унаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази: сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Імуносупресори (наприклад циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус).

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення AUC циклоспорину у 1,8 раза. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімуму у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімуму ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімуму залежно від рівня концентрації та ефектів від застосування препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімуму у сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімуму ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімуму не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімуму асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімуму для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімуму.

Лозартан: флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати: при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно із відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну у печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин: флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір: флуконазол підвищує AUC та C_{max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: при одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду). Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

Теофілін: застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Алкалоїди барвінку: флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомлялося, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_t вориконазолу у середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол підвищує C_{max} та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: жодних значущих фармакокінетичних взаємодій між ними виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: при застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому P450, ніж до різноманітних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу у дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на рівень ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозі 200-400 мг на добу не виявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів або на відповідь на стимуляцію АКТГ у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу одноразово чи багаторазово не впливає на метаболізм антипірину.

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C.krusei* є до нього резистентною.

Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакодинаміка – Фармакокінетика.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та у клінічній практиці. Повідомлялося про випадки розвитку суперінфекції *Candida spp.*, іншими, ніж *C. Albicans* видами, що часто є нечутливими до флуконазолу (наприклад *Candida krusei*). Для лікування таких випадків слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл.

Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11-12 %).

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7 день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу у нігтях після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

Біотрансформація.

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є селективним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Екскреція.

Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % введеної дози

виявляється у сечі у незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий період напіввиведення препарату з плазми крові дає можливість разового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно змінити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Пацієнти літнього віку.

Зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку залежать від параметрів функцій нирок.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, верхня та нижня поверхня яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток дозуванням 50 мг та 100 мг у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону.

По 10 таблеток дозуванням 50 мг та 100 мг у блістері; по 100 блістерів у коробці з картону.

По 1 таблетці дозуванням 150 мг у блістері; по 2 блістери у пачці з картону.

По 2 таблетки дозуванням 150 мг у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження.

Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань, вул. Мануїльського, 8.

Дата останнього перегляду.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
№ _____
Регистрационное удостоверение
№ _____

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ФЛУКОНАЗОЛ
(FLUCONAZOLE)

Состав:

действующее вещество: флуконазол;

1 таблетка содержит флуконазола 50 мг, 100 мг, 150 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (Е 171), тальк, полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000), полисорбат 80.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТС J02A C01.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение таких заболеваний у взрослых, как:

- Криптококковый менингит;
- кокцидиоидоз;
- инвазивные кандидозы;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не уместна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не уместна;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда системная терапия не уместна;
- дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств не является уместным.

Профилактика таких заболеваний у взрослых, как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
- снижение частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случая в год);
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Дети.

Применять препарат обычно возможно в возрасте от 5 лет.

Флуконазол применяют детям для лечения кандидозов слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для

профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию препаратом можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований, после получения результатов антибактериальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к какому либо вспомогательному веществу препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, применяющим флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного использования).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся при помощи фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

Способ применения и дозы.

Суточная доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Для большинства случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения препарата.

При необходимости многократного применения препарата лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

Препарат применять перорально или внутривенно путем инфузии. Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы при изменении пути его применения с перорального на внутривенный и наоборот.

Таблетки следует глотать целиком. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Взрослым.

Криптококкоз.

- Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день.

Поддерживающая доза - 200-400 мг/сут. 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.

Кокцидиоидоз. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, 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 рекомендуемая 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 - 100-200 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

- Кандидоз пищевода: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

- Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность 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 составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

Предупреждение рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития.

- кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией.

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм³.

Генитальные кандидозы.

- Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.

- Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 или более случаев в год): рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1 день, 4 день и 7 день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Дерматомикозы.

- микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может длиться до 6 недель.

- разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель.

- Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до тех пор, пока инфицированный ноготь не будет изменен здоровым. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

Детям.

Применять препарат обычно возможно в возрасте от 5 лет.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Флуконазол применяют 1 раз в сутки.

Дозировка препарата детям с нарушением функции почек приведены ниже.

Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью.

Детям старше 12 лет.

В зависимости от веса и пубертатного развития врачу следует оценить какая доза препарата (для взрослых или для детей) является оптимальной для пациента. У детей клиренс флуконазола является выше по сравнению со взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг взрослым и доз 3, 6 и 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Эффективность и безопасность применения препарата для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на исчерпывающие данные о применении препарата детям. Если существует настоятельная необходимость применения препарата подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

Детям возрастом от 5 до 11 лет.

Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сутки, поддерживающая доза - 3 мг/кг/сутки. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза составляет 6-12 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза составляет 6 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза составляет 3-12 мг/кг/сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

Пациентам пожилого возраста.

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. ниже).

Пациентам с почечной недостаточностью.

При разовом применении корректировать дозу флуконазола не нужно. 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) следует рассчитывать в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от 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.

Пациентам с нарушением функции печени.

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно.

Побочные реакции.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства: снижение аппетита, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Со стороны психики: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы: головная боль, судороги, головокружение, парестезии, нарушение вкуса, тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго.

Со стороны сердца: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

Со стороны кожи и подкожной ткани: сыпь, зуд, медикаментозный дерматит, крапивница, повышенное потоотделение, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети.

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических испытаний с участием детей сопоставимы с таковыми у взрослых.

Передозировка.

Существуют сообщения о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

Флуконазол в значительной степени выводится с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Данные, полученные при разовом или повторном применении флуконазола в обычных дозах (< 200 мг/сут) нескольким сотням беременных женщин в течение I триместра беременности, не продемонстрировали нежелательных эффектов на плод. Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брадикардию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследование флуконазола на животных продемонстрировало репродуктивную токсичность.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, которые потенциально угрожают жизни.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает более низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 200 мг или меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола.

Дети.

Применять препарат можно в возрасте от 5 лет.

Особенности применения.

Дерматофития. Для лечения дерматофитии у детей флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20 %. Поэтому препарат не следует применять для лечения дерматофитии.

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы, продолжительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления

исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по поводу развития более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала Q и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QTc и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

Дерматологические реакции. При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, которые можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки.

Вспомогательные вещества. Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Исследования влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении препарата. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Цизаприд: сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, одновременно

принимающих флуконазол и цизаприд. Одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и к удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: сообщалось о случаях развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс, у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было обнаружено удлинение интервала QTс. Применение флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях – до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Галофантрин: флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Одновременное употребление пищи, циметидин, антациды или дальнейшее облучение всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращает период полувыведения флуконазола на 20 %. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором CYP2C19. Кроме наблюдаемых/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью, при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на

ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

Альфентанил: при одновременном применении альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы альфентанила.

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

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам со сниженным иммунитетом привело к таким результатам: 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.

Антикоагулянты: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих кумариновые антикоагулянты. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаололам: назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и 0,25 мг триаололама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаололама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триаололама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий контроль за состоянием пациента.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30 %. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться коррекция 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. Рекомендован тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг) и целекоксиба (200 мг) Стах и AUC целекоксиба повышались на 68 % и 134 % соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола 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.

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же было продемонстрировано,

что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются СYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются СYP2C9 (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 креатинкиназы. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

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

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию и АUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение АUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина зависимости от его концентрации.

Эверолимус: флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем угнетения СYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом СYP3A4 и Р-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при коррекции дозы сиролимуса в зависимости от концентрации и эффектов от применения препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении угнетением метаболизма такролимуса ферментом СYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана к его активному метаболиту (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты: при одновременном применении с флуконазолом C_{max} и АUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C_{max} и АUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15 % и 82 % соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются СYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению АUC₂₄ фенитоина на 75 % и C_{min} на 128 %. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне

применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшей после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин: флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира примерно на 50 % и 55 % соответственно через угнетение 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 коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и тольбутамида). Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин: применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18 %. Пациенты, применяющие теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить наблюдение по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Алкалоиды барвинка: флуконазол, вероятно, через ингибирование CYP3A4 может вызывать повышение 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 псевдотумора головного мозга, который исчез 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 перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC_τ вориконазола в среднем до 57 % (90 % ДИ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола до устранения такого эффекта. 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 обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45 % при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128 % после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, применяющими такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: никаких значимых фармакокинетических взаимодействий между ними обнаружено не было.

Пероральные контрацептивы: при применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось

увеличение AUC этинилэстрадиола на 40 % и левоноргестрела – на 24 %. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювания, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к разнообразным системам цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответа на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследования взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность в отношении видов *Candida*, наиболее часто встречающихся (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.krusei* к нему резистентна.

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемичных плесневых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакодинамика – Фармакокинетика.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими, чем *C. Albicans* видами, которые часто нечувствительны к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Фармакокинетика.

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90 % уровня флуконазола в плазме, что достигается при введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90 % достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы, что вдвое превышает обычную суточную дозу.

Распределение.

Объем распределения приблизительно равняется общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составила 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7-й день лечения составляла 23,4 мкг/г, через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

Биотрансформация.

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, только 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP 2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента 2C19.

Экскреция.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не выявлено.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет разовое применение препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Пациенты пожилого возраста.

Изменения фармакокинетики у пожилых пациентов зависят от параметров функции почек.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства:

таблетки круглой формы, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, верхняя и нижняя поверхность которых выпуклые. На изломе при рассмотрении под лупой видно ядро, окруженное одним сплошным слоем.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток дозировкой 50 мг и 100 мг в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона.

По 10 таблеток дозировкой 50 мг и 100 мг в блистере; по 100 блистеров в коробке из картона.

По 1 таблетке дозировкой 150 мг в блистере; по 2 блистера в пачке из картона.

По 2 таблетки дозировкой 150 мг в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение.

Украина, 20300, Черкасская обл., г. Умань, ул. Мануильского, 8.

Дата последнего пересмотра.