

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЛЮКОСТАТ®

Регистрационный номер: Р N001361/01

Торговое название препарата: Флюкостат ®

МНН: флуконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав содержимого на одну капсулу:

активное вещество: флуконазол 50 мг или 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) 49,40 мг или 147,40 мг, крахмал кукурузный 16,40 мг или 49,00 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) 0,12 мг или 0,36 мг, магния стеарат 0,96 мг или 2,88 мг, натрия лаурилсульфат 0,12 мг или 0,36 мг;

капсулы твердые желатиновые:

(для дозировки 50 мг) корпус: титана диоксид (Е 171) – 3,0000 %, железа оксид красный (Е 172) – 0,0857 %, желатин – до 100 %; *крышечка:* титана диоксид (Е 171) – 2,0000 %, железа оксид красный (Е 172) – 0,7286 %, желатин – до 100 %;

(для дозировки 150 мг) корпус и крышечка: титана диоксид (Е 171) – 2,0000 %, желатин – до 100 %.

Описание: дозировка 50 мг: непрозрачные капсулы № 2, корпус светло-розового цвета, крышечка розовато-коричневого цвета; дозировка 150 мг: непрозрачные капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ [J02AC01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в клинических исследованиях в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого не известно: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium* spp. и *Trichophyton* spp.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200 - 400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиваться в следующих случаях: качественное и количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14- α -деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии ERG11 гена приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

Фармакокинетика:

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) превышает 90 % от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч.

Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа.

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

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны его уровням в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные.

Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 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 один раз в неделю составляет 4,05 в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80 % введенной дозы выводится в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, C_{max} достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC (площади под кривой «концентрация-время») – $76,4 \pm 20,3$ мкг×ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} .

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0-24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания к применению

Лечение острого вагинального кандидоза, когда местная терапия не применима.

Противопоказания

- Одновременный прием терфенадина (на фоне многократного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Повышенная чувствительность к флуконазолу и другим компонентам препарата или близким по структуре азольным соединениям;
- Детский возраст до 18 лет;
- Период лактации (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин и амиодарон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Нарушение показателей функции печени;
- Одновременный прием потенциально гепатотоксичных лекарственных средств;
- Алкоголизм;

- Проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии);
- Нарушение функции почек;
- Появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;
- Одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось.

В настоящее время нет доказательств влияния низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) на повышение частоты неблагоприятных исходов беременности, а также взаимосвязи с возникновением каких-либо специфических пороков развития у ребенка.

При применении высоких доз (400-800 мг/сут) флуконазола описано несколько случаев множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом.

Применение препарата у беременных нецелесообразно, за исключением тяжелых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции.

Флуконазол находится в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

При остром вагинальном кандидозе препарат применяют однократно внутрь в дозе 150 мг.

Применение у пожилых людей

У больных пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Применение у больных с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменение дозы не требуется.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по органам и системам представлена с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), в том числе отдельные сообщения, частота которых неизвестна (частота не может быть оценена на основе

имеющихся данных). Переносимость препарата обычно очень хорошая. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость; редко – тремор.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, рвота*, тошнота; нечасто – метеоризм, диспепсия*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение сувороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; нечасто – желтуха*, холестаз, повышение концентрации билирубина; редко - гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатоцеллюлярное повреждение.

Нарушения со стороны кожи и

подкожно-жировой клетчатки: часто – сыпь; нечасто – кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь; редко – эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица, алопеция*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны обмена веществ:* редко - повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто - миалгия.

Прочие: нечасто - слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых больных, особенно с серьезными заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени, однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует немедленно сообщить об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их однократном приеме.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд. При одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ.

Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано.

Терфенадин. При одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено. Однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол. Одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид. Несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида

может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин. Несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин. Одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Амиодарон. Совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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

Препараты, влияющие на флуконазол:

Гидрохлортиазид. Одновременное многократное применение флуконазола и гидрохлортиазида может привести к возрастанию концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин. Комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC (площади под кривой «концентрация-время») на 25 % и укорочению периода полувыведения флуконазола из плазмы на 20 %. Поэтому у больных, получающих одновременно рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P 450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом.

В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении нижеперечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

Алфентанил. Отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин. Увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала лечения. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В. В исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты. При применении флуконазола, как и других противогрибковых средств (производных азола), с варфарином увеличивается протромбиновое время (в среднем на 12 %). Возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

Азитромицин. При одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия). После приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, C_{max} - на 25-50 % и период полувыведения на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин. Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает его сывороточную концентрацию на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Невирапин. Совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

Блокаторы кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль побочных эффектов.

Циклоспорин. Рекомендуется осуществлять контроль за концентрацией циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у больных с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось.

Циклофосфамид. При одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Сочетание препаратов возможно с учетом риска данных нарушений.

Фентанил. Имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

Галофантрин. Флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда возможно

развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт», поэтому совместное применение их не рекомендуется.

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы. При одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон. Флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявлений токсичности, связанных с НПВП.

Пероральные контрацептивы. При одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено. При ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно. При

приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина может привести к возрастанию концентрации фенитоина в плазме до клинически значимой степени. Поэтому при необходимости совместного применения этих препаратов нужно мониторировать концентрации фенитоина с коррекцией его дозы с целью поддержания уровня препарата в пределах терапевтического интервала.

Преднизон. Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин. Одновременное применение флуконазола и рифабутин может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутин описаны случаи увеита. Необходимо тщательно наблюдать больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол.

Саквинавир. AUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} – на 55 %. Клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус. Повышение концентрации сиролимуса в плазме крови предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины. Флуконазол увеличивает период полувыведения из плазмы пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). Совместное применение флуконазола и пероральных гипогликемических средств допускается, однако врач должен иметь в виду возможность развития гипогликемии. Необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус. Применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Теofilлин. При одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

Алкалоид барвинка. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А. Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин. У больных, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина, наблюдается повышение C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно, которое вызвано снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изофермента CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4). Одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы

и/или кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

Тофацитиниб. Экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Ивакафтор. При одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Больных, у которых во время лечения препаратом наблюдаются нарушения показателей функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить.

Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызвать анафилактические реакции.

Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у больных с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной экссудативной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечалось очень редко у больных с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В связи с возможностью возникновения головокружения и других побочных эффектов, связанных с приемом препарата, в период лечения пациентам рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных и двигательных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 50 мг и 150 мг.

7 капсул по 50 мг или 1, 2, 3, 6 капсул по 150 мг в контурной ячейковой упаковке.

1 контурная ячейковая упаковка по 7 капсул (для дозировки 50 мг) или 1 контурная ячейковая упаковка по 1, 2, 3 капсулы или 4 контурные ячейковые упаковки по 6 капсул (для дозировки 150 мг) вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Наименование и адрес предприятия-производителя/организация, принимающая претензии:

ОАО "Фармстандарт-Лексредства", 305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru