

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Флуконазол

Регистрационный номер: ЛП – 002126

Торговое название препарата: Флуконазол

Международное непатентованное название: Флуконазол

Химическое название: 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Флуконазол - 2,0 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид - 9,0 мг

Вода для инъекций - до 1 мл

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Представитель класса производных триазола. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность цитохрома P450 грибов. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиандрогенной активностью. Активен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в том числе при иммунодепрессии).

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.

Фармакокинетика

После внутривенного введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

Распределение

Концентрация в плазме крови находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Концентрации активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме крови.

В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие плазменные.

Хорошо проникает в спинномозговую жидкость; при грибковом менингите концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 85 % от таковой в плазме крови.

90 % равновесная концентрация флуконазола в плазме крови (C_{ss}) достигается к 4-5 дню. Введение «ударной» дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрации, соответствующей 90 % C_{ss} , ко 2 дню.

Кажущийся объем распределения (V_d) приближается к общему содержанию жидкости в организме. Связь с белками плазмы крови низкая – 11-12 %.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 30 ч. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Выводится преимущественно почками (80 % – в неизменном виде, 11 % – в виде метаболитов). Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина (КК).

Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и КК. После гемодиализа, в течение 3 ч, концентрация флуконазола в плазме крови снижается на 50 %.

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь, что позволяет легко переходить с одного вида применения на другой.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие фармакокинетические параметры:

Возраст	Доза (мг/кг)	Период полувыведения (час)	Площадь под кривой (мкг·ч/мл)
11 дней - 11 мес	Однократно – в/в 3 мг/кг	23	110,1
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
5 лет – 15 лет	Многократно – в/в 2 мг/кг	17,4*	67,4*
5 лет – 15 лет	Многократно – в/в 4 мг/кг	15,2*	139,1*
5 лет – 15 лет	Многократно – в/в 8 мг/кг	17,6*	196,7*
Средний возраст 7 лет	Многократно – внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

*показатель, отмеченный в последний день

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили внутривенно в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в отделении интенсивной терапии. Средний период полувыведения составлял 74 ч (в пределах 44-185 ч) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 ч (в пределах 30-131 ч) и на 13-й день в среднем до 47 ч (в пределах 27-68 ч).

Значения площади под кривой составляли 271 мкг·ч/мл (в пределах 173-385 мкг·ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292-734 мкг·ч/мл) на 7-й день и снижались в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167-566 мкг·ч/мл) к 13-му дню.

Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличивался в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13-й день.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

При однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь пожилым пациентам в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, установлено, что максимальная концентрация в плазме крови C_{max} достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, среднее значение АUC – $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения АUC и C_{max} . Клиренс

креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0 - 24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивался с 30 до 98 ч.

Показания к применению

- Криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), как у пациентов с нормальным иммунным ответом, так и у пациентов с различными формами иммунодепрессии (в том числе у больных СПИДом, при трансплантации органов); поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом.
- Генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, бронхолегочной системы и мочевых путей, в том числе у пациентов со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии, пациентов, получающих цитотоксические или иммунодепрессивные средства, а также у пациентов с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза.
- Профилактика грибковых инфекций у пациентов со злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии.
- Глубокие эндемические микозы (кокцидиомикоз и гистоплазмоз) у пациентов с нормальным иммунитетом.
- Кандидоз пищевода и слизистых оболочек у детей.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к другим противогрибковым средствам – производным азола; одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более), а также других препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4: астемизол, цизаприд, эритромицин, пимозид и хинидин; период лактации.

С осторожностью

Печеночная недостаточность, почечная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременное применение лекарственных средств, вызывающих аритмии, одновременное применение с рифабутином и другими индукторами цитохрома P450, ацетилсалициловой кислотой), беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых исследований беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут) по поводу кокцидиомикоза. Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных аномалий с применением низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в первом триместре беременности.

Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза применения флуконазола для матери значительно превышает возможный риск для плода. Поскольку концентрация флуконазола в грудном молоке и в плазме крови одинакова, применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Раствор для инфузий вводят внутривенно капельно со скоростью не более 200 мг/час.

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При переводе с внутривенного введения на применение препарата в форме, предназначенной для приема внутрь, и наоборот, нет необходимости изменять суточную дозу.

Раствор для инфузий совместим с 20 % раствором декстрозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, 5 % раствором декстрозы и 0,9 % раствором калия хлорида, 4,2 % раствором натрия гидрокарбоната, 0,9 % раствором натрия хлорида. Инфузии можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя один из перечисленных выше растворителей.

Взрослые

- При *криптококковом менингите* и *криптококковых инфекциях других локализаций* в первый день применяют, в среднем, 400 мг флуконазола, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают минимум 6-8 недель.

- Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом* после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока (возможен переход на пероральную форму).

- При *кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях* доза составляет в среднем 400 мг в первые сутки, а затем – по 200 мг в сутки. При недостаточной клинической эффективности доза флуконазола может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

- *Профилактика грибковых инфекций у пациентов со злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии* рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 суток.

- При *глубоких эндемических микозах* может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2-х лет. Длительность терапии определяют индивидуально; при кокцидиоидомикозе она составляет 11-24 месяцев, при гистоплазмозе – 3-17 месяцев (возможен переход на пероральную форму).

Дети

У детей, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая превышала бы таковую у взрослых, то есть не более 400 мг в сутки. Препарат применяют ежедневно 1 раз/сут. При необходимости проведения длительной терапии используют специальные лекарственные формы для детей.

- При *криптококковом менингите* и *криптококковых инфекциях других локализаций*, а также при *генерализованном кандидозе* у детей рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут, в зависимости от тяжести заболевания. Длительность терапии – в течение 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в спинномозговой жидкости).

- Для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут можно продолжать в течение длительного срока.

- При кандидозе слизистых оболочек у детей рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть введена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций. Длительность терапии – не менее 3 недель.

- При кандидозе пищевода у детей флуконазол применяют однократно в дозе 3 мг/кг/сут. В первый день может быть введена ударная доза 6 мг/кг/сут. Длительность терапии – не менее 3 недель и еще в течение 2 недель после регрессии симптомов.

- Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, флуконазол применяют однократно в дозе 3-12 мг/кг/сут. Длительность терапии – до устранения индуцированной нейтропении.

Применение препарата у детей в возрасте до 4 недель

Следует иметь в виду, что у новорожденных флуконазол выводится медленно. Первые 2 недели жизни препарат применяют в той же дозе (в мг/кг), что и у детей старшего возраста, но с интервалом 72 часа. Детям в возрасте 3-х и 4-х недель ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Пожилые люди

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Пациенты с нарушениями функции почек

При КК менее 50 мл/мин требуется коррекция режима дозирования. Флуконазол выводится в основном почками в неизменном виде. При однократном применении изменение дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Пациенты, находящиеся на постоянном диализе	100 % после каждого сеанса диализа

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Раствор препарата содержит натрия хлорид; в каждом флаконе на 100 мл содержится по 15 ммоль Na⁺ (ионов натрия) и Cl⁻ (ионов хлорида), следовательно, у пациентов, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Побочное действие

Флуконазол, как правило, хорошо переносится.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: часто – более 1 %, нечасто – 0,1-1 %, редко – 0,01-0,1 %; очень редко – менее 0,01 %.

Аллергические реакции: часто – кожная сыпь, нечасто – лекарственная сыпь, крапивница, кожный зуд, редко – мультиформная экссудативная эритема (в том

числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции (в том числе ангионевротический отек, отек лица), острый генерализованный экзантематозный пустулез, экфолиативный дерматит.

Со стороны центральной нервной системы: часто – головная боль, нечасто – головокружение, парестезия, бессонница, сонливость, судороги, изменение вкуса, вертиго, редко – тремор.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, тошнота, рвота, диарея, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), нечасто – диспепсия, метеоризм, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, холестаза, желтуха, гипербилирубинемия, редко – печеночная недостаточность, гепатит, гепатоцеллюлярное поражение, гепатоцеллюлярный некроз, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом.

Со стороны органов кроветворения: нечасто – анемия, редко – лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (*torsade de pointes*).

Прочие: нечасто – снижение аппетита, повышенная потливость, миалгия, слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, редко – нарушение функции почек, алоpecia, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Астемизол. Одновременное применение флуконазола и астемизола может снижать клиренс последнего. Повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и редким случаям возникновения *torsade de pointes*. Совместное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид. Одновременное применение флуконазола и пимозида может привести к подавлению метаболизма пимозида, в результате чего повышается концентрация пимозида в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и редким случаям возникновения *torsade de pointes*. Совместное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Терфенадин. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином необходимо проводить под тщательным контролем врача.

Хинидин. Совместное применение флуконазола и хинидина может привести к подавлению метаболизма хинидина, что может привести к удлинению интервала QT и редким случаям возникновения *torsade de pointes*. Совместное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Цизаприд. При одновременном применении флуконазола и цизаприда – нежелательные реакции со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*). Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано.

Эритромицин. Одновременное применение флуконазола и эритромицина повышает риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, возникновение *torsade de pointes*) и, следовательно, внезапной остановки сердца. Совместное применение эритромицина и флуконазола противопоказано.

Азитромицин. В открытом рандомизированном, трехстороннем перекрестном исследовании на 18 здоровых добровольцах оценивали влияние азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику одной пероральной дозы 800 мг флуконазола, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Не было выявлено

существенного фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Алфентанил. При совместном применении флуконазола (400 мг) и внутривенно алфентанила (20 мкг/кг) у здоровых добровольцев площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до 10 часов (AUC₁₀) алфентанила повышалась в два раза, вероятно вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Алкалоиды барвинка. Хотя взаимодействие между флуконазолом и алкалоидами барвинка не изучалось, флуконазол может повышать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина или винбластина), что приводит к нейротоксичности, за счет ингибирования изофермента CYP3A4.

Амитриптилин, нортриптилин. Флуконазол повышает эффект амитриптилина и нортриптилина. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина следует измерить в начале комбинированной терапии и через одну неделю. Доза амитриптилина/нортриптилина должна быть скорректирована, если это необходимо.

Амфотерицин В. Одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и иммунодефицитом дало следующие результаты: небольшое усиление противогрибкового эффекта при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм двух лекарственных средств при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в этих исследованиях, неизвестно.

Антикоагулянты. Флуконазол увеличивает протромбиновое время непрямых антикоагулянтов - производных кумарина (например, варфарина) в среднем на 12 %, поэтому необходим тщательный контроль протромбинового времени у пациентов, принимающих флуконазол и непрямые антикоагулянты - производные кумарина. Возможно потребуются коррекция дозы варфарина.

Ацетилсалициловая кислота. При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой следует соблюдать осторожность (риск развития бронхиальной астмы).

Бензодиазепины короткого действия (мидазолам, триазолам). Флуконазол повышает плазменную концентрацию мидазолама, в связи с чем, повышается риск развития психомоторных эффектов (наиболее выражено при применении флуконазола внутрь, чем внутривенно).

При совместном применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь увеличивается AUC и период полужизни триазолама в 4,4 раза и 2,3 раза, соответственно. Потенцирование и пролонгирование эффекта триазолама было обнаружено при совместном применении с флуконазолом. При сопутствующей терапии бензодиазепинами у пациентов, получающих флуконазол, доза бензодиазепинов должна быть снижена, и пациенты должны надлежащим образом наблюдаться.

Блокаторы кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются CYP3A4. Флуконазол потенциально может усиливать системные эффекты антагонистов кальциевых каналов. При совместном применении блокаторов кальциевых каналов и флуконазола рекомендуется проводить частый мониторинг побочных эффектов.

Витамин А. У одного пациента, получавшего комбинированную терапию полностью транс-ретиноидной кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, было сообщено о развитии нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде доброкачественной внутричерепной гипертензии, которая разрешилась после отмены флуконазола. Комбинация флуконазола и витамина А может применяться, если принять во внимание риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4). Одновременный прием внутрь вориконазола (400 мг каждые 12 часов в первый день, затем 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем 200 мг/сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых мужчин привел к увеличению максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и AUC вориконазола в среднем на 57 % (90 % доверительный интервал: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % доверительный интервал: 40 %, 128 %), соответственно. Снижение дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола, которое бы позволило устранить эти эффекты, не было установлено. Пациентов, одновременно получающих вориконазол и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Галофантрин. Флуконазол может увеличить концентрацию галофантрина в плазме крови за счет ингибирования изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, *torsade de pointes*) и, следовательно, внезапной остановки сердца. Одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме крови на 40 %, но это не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики.

Зидовудин. Флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно, вследствие снижения на около 45 % клиренса зидовудина после его приема внутрь. Период полуэлиминации зидовудина также был удлинен примерно на 128 % после одновременного приема с флуконазолом. Пациентов, получающих комбинацию зидовудина и флуконазола, следует тщательно наблюдать по поводу развития побочных эффектов зидовудина, и при необходимости уменьшить дозу зидовудина.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при совместном применении флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, таких как аторвастатин и симвастатин, или изоферментом CYP2C9, таких как флувастатин. Если сопутствующая терапия необходима, пациента следует тщательно наблюдать по поводу развития симптомов миопатии и рабдомиолиза, и должен контролироваться уровень креатинкиназы. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы должны быть отменены, если наблюдается повышение концентрации креатинкиназы или диагностированы миопатия или рабдомиолиз или есть подозрение на них.

Карбамазепин. Флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и повышает концентрацию карбамазепина в плазме крови на 30 %. Существует риск развития токсичности карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от его концентрации в плазме крови или побочных эффектов.

Лозартан. Флуконазол ингибирует превращение лозартана в его активный метаболит (E-31 74), основной эффект которого проявляется в блокаде рецепторов ангиотензина II, что происходит во время лечения лозартаном. У пациентов, одновременно получающих флуконазол и лозартан, должно постоянно контролироваться артериальное давление.

Метадон. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в плазме крови, поэтому может потребоваться коррекция дозы последнего.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При совместном применении флуконазола и флурбипрофена C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно. Кроме того, C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] повышаются на 15 % и 82 %, соответственно, при совместном применении флуконазола с рацематом ибупрофена (400 мг) по сравнению с приемом только рацемата ибупрофена.

Также флуконазол может увеличивать системную экспозицию НПВП, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам,

мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется проводить тщательный контроль развития побочных эффектов, вызванных приемом НПВП. Возможна коррекция дозы НПВП.

Пероральные гипогликемические препараты, производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид). При их одновременном применении с флуконазолом период полувыведения пероральных гипогликемических препаратов, производных сульфонилмочевины, удлиняется, что может привести к развитию гипогликемии. Следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови и, при необходимости, снижать дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Пероральные контрацептивы. Многократное применение флуконазола (в дозах 50-200 мг) не оказывает влияния на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Преднизолон. Сообщено о случае развития острой недостаточности коры надпочечников у пациента с пересаженной печенью, получавшего преднизолон, когда терапия флуконазолом, проводимая в течение 3 месяцев, была отменена. Предположительно отмена флуконазола вызвала повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличению метаболизма преднизолона. Пациенты, у которых проводится длительное лечение флуконазолом и преднизолоном, должны тщательно наблюдаться по поводу недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин. Одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению плазменных концентраций последнего. AUC рифабутина увеличивается до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к снижению на 25 % AUC и на 20 % длительности периода полувыведения флуконазола. При одновременном применении рифампицина и флуконазола необходимо увеличивать дозу флуконазола.

Саквинавир. Флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира примерно на 50 % и 55 %, соответственно, за счет ингибирования печеночного метаболизма саквинавира изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие со саквинавиром/ритонавиром не изучалось и может иметь более выраженный характер, при этом может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус. Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови предположительно путем ингибирования метаболизма сиролимуса изоферментом CYP3A4 и Р-гликопротеином. При одновременном применении сиролимуса и флуконазола может потребоваться коррекция дозы сиролимуса в зависимости от его эффекта или концентрации в плазме крови.

Такролимус. Флуконазол повышает плазменную концентрацию такролимуса в 5 раз при приеме последнего внутрь в связи с ингибированием метаболизма такролимуса изоферментом CYP3A4, из-за чего возрастает риск нефротоксического действия. В зависимости от концентрации такролимуса в плазме крови его доза должна быть снижена.

Теофиллин. Флуконазол удлиняет период полувыведения теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы).

Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина сопровождается повышением концентрации последнего в клинически значимой степени. Поэтому необходимо мониторирование концентрации фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в плазме крови.

Фентанил. Был зафиксирован один смертельный случай интоксикации фентанилом из-за возможного одновременного применения с флуконазолом. Кроме того, было показано на здоровых добровольцах, что флуконазол значительно задерживает выведение фентанила.

Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. Пациентов должны тщательно наблюдать в связи с потенциальным риском угнетения дыхания. При необходимости корректируют дозу фентанила.

Целекоксиб. При совместном применении флуконазола (200 мг/сут) и целекоксиба (200 мг) Стах и АУС последнего увеличивается на 68 % и 134 %, соответственно. При совместном применении с флуконазолом доза целекоксиба может быть уменьшена в 2 раза.

Циклоспорин. Флуконазол значительно увеличивает концентрацию в плазме крови и АУС циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут наблюдается повышение АУС циклоспорина в 1,8 раза. Данная комбинация возможна при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации в плазме крови.

Циклофосфамид. Комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к повышению концентрации билирубина и креатинина в плазме крови. Комбинация может быть применена только после оценки риска повышения концентрации билирубина и креатинина в плазме крови.

Эверолимус. Флуконазол может повышать плазменную концентрацию эверолимуса в связи с ингибированием изофермента СYP3A4.

Особые указания

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция противогрибковой терапии.

В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови (клеточный состав, свертываемость), функцию почек и печени. Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами - производными кумарина. При возникновении нарушения функции почек и печени следует прекратить применение препарата.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени.

В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено зависимости их развития от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста пациента.

Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.

На фоне приема препарата у пациентов отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом и со злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать, и при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы флуконазол необходимо отменить. Рекомендуется осуществлять контроль концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у пациентов с пересаженной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме крови.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может

вызывать анафилактические реакции. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у больных с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому таким пациентам с потенциально опасными проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию. Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 рекомендуется соблюдать осторожность. Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции.

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, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл.

По 100 мл в бутылки полиэтиленовые без колпачка или с навариваемым евроколпачком или пластиковым колпачком или пробкой инфузионной.

По 1 бутылке в герметично запаянном пакете из пленки полимерной или без пакета в пачке из картона коробочного вместе с инструкцией по применению, или без пачки (для стационаров).

От 1 до 96 бутылок без пачек в герметично запаянных пакетах или без пакетов с равным количеством инструкций по применению в ящике из картона гофрированного (для стационаров).

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 30 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

1. ООО «ИСТ-ФАРМ»,
692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, 120-Б.
2. ООО «Фармасинтез-Тюмень»,
625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИСТ-ФАРМ»,

692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, 120-Б.
Тел./факс: (4234) 33-81-27, 33-69-88. E-mail: secret@eastpharm.ru