

Состав

действующее вещество: fluconazole;

1 капсула содержит флуконазола 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат;

капсула желатиновая твердая: желатин, титана диоксид (Е 171), азорубин (Е 122).

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с крышечкой розового цвета и корпусом белого цвета, содержащие однородный порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения, производные триазола.
Код АТХ J02A C01

Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол является противогрибковым средством класса триазолов. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилования, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метилстирол коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем к различным системам ферментов цитохрома Р450 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 проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных

стероидов или ответа на стимуляцию АКТГ (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследование взаимодействия с антипирином продемонстрировали, что применение 50 мг флуконазола однократно или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковой активностью по видам *Candida* наиболее часто встречающихся (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* есть к нему резистентной.

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*.

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между МПК и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между площадью под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и дозой флуконазола (примерно 1: 1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительной клинической ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечению инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средств. Флуконазол демонстрирует высокую МПК 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 нежели *C. albicans* видами, часто нечувствительны к флуконазолу (например, *C. krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Контрольные точки (согласно рекомендациям Европейского комитета по исследованиям чувствительности к антимикробным средствам)

Основываясь на исследовании фармакокинетического/фармакодинамического информации, чувствительности *in vitro* и клинического ответа, были определены контрольные точки для флуконазола для микроорганизмов рода *Candida*. Они были разделены на контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК, и на контрольные точки, связанные с определенным видом, что чаще всего ассоциируются с инфекциями у человека. Эти контрольные точки приведены ниже.

Противогрибковое средство	Контрольные точки, связанные с определенным видом $S \leq /R >$					Контрольные точки, не связанные с определенным видом ^a
						$S \leq /R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствительный;

R = резистентный;

a - контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК. Они исследовались только у микроорганизмов, в которых не существует специфической контрольной точки;

- исследование чувствительности не рекомендованы, поскольку данный вид не является целью лекарственной терапии

IE - доказательств того, данный вид целью лекарственной терапии, недостаточно.

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 крови, что достигается при введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная 90% концентрация достигается на 4-5 сутки лечения препаратом при многократном применении 1 раз в сутки. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы вдвое превышает обычную суточную дозу.

Распределение

Объем распределения примерно равен 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 в дозе 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляла 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.

Метаболизм

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также мощным ингибитором фермента 2C19.

Выведение

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

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови дает возможность однократного применения 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 уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени - путем интраперитонеальной диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

Лактация

Концентрацию флуконазола в плазме крови и материнском молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг флуконазол оценивали в процессе фармакокинетического исследования с участием десяти женщин в период лактации, временно или полностью прекратили кормить своих младенцев грудью. В материнском молоке флуконазол обнаружили в средней концентрации примерно 98% от той, что отмечали в плазме крови матери. Через 5,2 часа после приема дозы средняя максимальная концентрация в материнском молоке составляла 2,61 мг/л. Суточная доза флуконазола, полученная младенцем с материнского молока (если принять среднее потребление молока 150 мл/кг/сут), рассчитанная на основе средней максимальной концентрации в молоке, равной 0,39 мг/кг/сут, составляет примерно 40% от дозы, рекомендованной новорожденным (в возрасте <2 недель), или 13% от дозы, рекомендованной младенцам для лечения слизистых оболочек.

Дети

Данные по фармакокинетике были оценены в 113 детей во время 5 исследований: 2 исследований однократного применения, 2 исследований многократного применения и 1 исследование недоношенных новорожденных.

После введения 2-8 мг/кг флуконазола детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC составляла примерно 38 мкг · ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировался между 15 и 18 часами; объем распределения составлял 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, составлял примерно 24 часа, наблюдался после однократного применения флуконазола. Этот показатель сопоставим с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после однократного применения дозы 3 мг/кг детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у пациентов этой возрастной группы составлял примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола новорожденным ограничивается фармакокинетическими исследованиями 12 недоношенных детей со сроком гестации примерно 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 часа (от 9 до 36 часов); средний вес масса тела при рождении составляла 900 г (от 750 до 1100 г). Для 7 пациентов протокол исследования было выполнено. Максимум 5 инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (44-185) в 1-й день, затем снизился до 53 часов (30-131) на 7-й день и до 47 (27-68) на 13-й день. AUC (мкг · ч/мл) составляла 271 (173-385) в 1-й день, увеличилось до 490 (292-734) на 7-й день, затем снизилась до 360 (167-566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (1070-1470) в 1-й день, увеличивался до 1184 (510-2130) на 7-й день и к 1328 (1040-1680) на 13-й день.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов (в возрасте от 65 лет), получавших 50 мг флуконазола перорально. 10 пациентов одновременно применяли диуретики. C_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась в течение 1,3 часа после приема флуконазола. Средняя AUC составила 76,4 ± 20,3 мкг · ч/мл. Период полувыведения - 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на C_{max} и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, что экскретувався с мочой в неизмененном виде (0-24 часа, 22%), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пациентов данной возрастной группы были ниже, чем аналогичные показатели у младших добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого

возраста очевидно зависят от параметров функции почек.

Показания

Флунол® показан для лечения таких грибковых инфекций у взрослых (см. Раздел «Фармакодинамика»):

Острый вагинальный кандидоз, когда местная терапия не уместна.

Кандидозный баланит, когда местная терапия не уместна.

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

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации относительно соответствующего применения противогрибковых средств.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг в сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано одновременное 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, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Контролируемое исследование продемонстрировало, что 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 удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано.

Терфенадин. Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки 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. При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол. Совместное применение флуконазола и астемизола может уменьшить 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, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать 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.

Амиодарон. Одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Флуконазол следует с осторожностью применять вместе с амиодароном, особенно при назначении высокой дозы флуконазола (800 мг).

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследование взаимодействия показали, что 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.

Гидрохлоротиазид. В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, которые получали флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором фермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента 2C19. Кроме постережуваних/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 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 здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

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

Амфотерицин В. Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным 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 *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в процессе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты. Как и при применении других азольным противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематомы, 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 антикоагулянты кумаринового или индандиона. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаололам. Применение 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 в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки и 0,25 мг триаололама перорально приводило к

повышению AUC и периода полувыведения в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор 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 корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируется ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуются тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб. При одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться уменьшение 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, в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно замедлял 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. Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (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 КФК. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб. Умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапарибу, их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапарибу ограничивают дозами 200 мг 2 раза в сутки.

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

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

Эверолимус. Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования СYP3A4.

Сиролимус. Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса ферментом СYP3A4 и Р-гликопротеин. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

Такролимус. Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за подавления 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 активного метаболита (Е-3174), 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 потребоваться корректировка дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). При одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC 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 AUC фармакологически активного изомера S - (+) - ибупрофена повышались на 15% и 82% соответственно по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуются периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВС.

Фенитоин. Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{min} на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание 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. Отмены флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые на протяжении 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 из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

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

Теofilлин. Исследование взаимодействия препаратов показали, что применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней приводило к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Тофацитиниб. Влияние тофацитинибу возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и мощного ингибирования CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитинибу до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

Алкалоиды барвинка. Хотя соответствующих исследований не проводили, 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 трансретиноеву кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумор головного мозга данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, 2C19 и CYP3A4). Одновременное применение вориконазола внутрь (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200

мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола внутрь (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению максимальной концентрации и AUC вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, приводит снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению 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. Пациенты, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать по развитию побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин. В процессе исследования оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном приеме разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Пероральные контрацептивы. Проводились исследования многократного применения флуконазола и комбинированного перорального контрацептива. 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.

Ивакафтор. Одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтору в 3 раза, а гидроксиметиливакафтору (M1) - в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтору до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности применения

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности, общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому Флунол® 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 эндемичных микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушениями функции почек препарат следует применять с осторожностью.

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизолоном, описанная в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Влияние флуконазола на другие лекарственные средства ».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушениями 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 отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

Пациенты, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по развитию 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 применения флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал Q-путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I_{Kr}). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например, амиодарона) может усиливаться в результате угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинение интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата Флунол®. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал Q-. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

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

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

Аллергические реакции. При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций 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, 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 применения 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 Флунол® и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием 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 применять этот препарат.

Лекарственное средство содержит азорубин (Е 122) и может вызвать аллергические реакции.

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

Исследований влияния препарата Флунол® на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судор при применении препарата Флунол®. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности. Сообщалось о многочисленных врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечоликтьовий синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг в сутки) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечение кокцидиозу. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен. Исследования на животных репродуктивной токсичности.

Не следует применять флуконазол в обычных дозах и назначать краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или назначать длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, потенциально угрожающие жизни.

Кормления грудью.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после однократного применения обычной дозы флуконазола, что составляет 150 мг или меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в флуконазол и любые потенциальные побочные эффекты препарата или основного заболевания матери для ребенка, находится на грудном вскармливании.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

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

Взрослые.

Препарат применять внутрь в дозе 150 мг однократно.

Пациенты пожилого возраста.

При отсутствии признаков нарушения функции почек для лечения данной категории пациентов применять обычную дозу для взрослых.

Нарушение функции почек.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном применении препарата корректировать дозу данной категории пациентов не требуется.

Нарушение функции печени.

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

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на исчерпывающие данные по применению препарата Флунол® детям. Если существует насущная необходимость применения препарата детям (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

Передозировка

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидального поведения.

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 на 50%.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями ($> 1/10$) являются головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень Часто: ($\geq 1 / 10$), Часто: ($\geq 1 / 100$ и $< 1/10$), Нечасто: ($\geq 1 / 1000$ и $< 1/100$), Редко: ($\geq 1 / 10000$ и $< 1/1000$), очень Редко: ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Редко: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства.

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Психические нарушения.

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы.

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Нечасто: вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Со стороны пищеварительной системы.

Часто: повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.

Нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярной поражения.

Со стороны кожи и подкожной ткани.

Часто: высыпания.

Нечасто: зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, повышенное потоотделение.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

Частота неизвестна: медикаментозная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Со стороны костно-мышечной системы.

Нечасто: миалгия.

Общие расстройства.

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети.

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

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 или 2 капсулы в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке.

Категория отпуска

Без рецепта - капсула по 150 мг № 1.

По рецепту - капсула по 150 мг № 2.

Производитель

Нобель ИЛАЧ САНА ВЕ ТИДЖАРЕТ А.Ш.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Квартал Санкаклар, пр. Ески Акчакоджа, №299, 81100 г. Дюздже, Турция

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).