Состав

действующее вещество: fluconazole;

1 таблетка содержит флуконазола 50 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, тальк, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, ароматизатор «Американское мороженое DC 129» *, натрия сахарин.

* ароматизатор «Американское мороженое DC 129» - лактоза, акация (гуммиарабик) Е 414, ароматизатор идентичный натуральному.

Лекарственная форма

Таблетки диспергированные.

Основные физико-химические свойства: круглые таблетки белого цвета со скошенными краями, имеющими распределительную черту с одной стороны и уровни с другой, с запахом мороженого.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ J02A C01.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов, - мощный селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментов 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 оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответа на стимуляцию АКТГ (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследование взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола разово 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.

Фармакодинамика - Фармакокинетика.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между МПК (МИК) и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами Candida. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (примерно 1: 1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечения инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МИК, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода Candida демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую МИК против штаммов грибов, имеющих один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность in vivo и в клинической практике. Зафиксированы случаи развития суперинфекции Candida spp., То, чем C. albicans видами, часто нечувствительны к флуконазолу

(например, C. krusei). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны 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 достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на 2-й день лечения при применении в 1-й день нагрузочной дозы, которая вдвое превышает обычную суточную дозу.

Распределение.

Объем распределения примерно равно 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.

Метаболизм.

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

Экскреция.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% 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 разового 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 интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

Пациенты пожилого возраста.

Изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функции почек.

Показания

Лечение таких заболеваний у взрослых

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
  инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия неуместна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия неуместна;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз; разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда показано применять системную терапию;
- дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств неуместно.

Профилактика таких заболеваний у взрослых

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

Дети.

Препарат можно применять детям в возрасте от 5 лет.

Препарат применять детям для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

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

Противопоказания

1. Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата.
2. Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозе 400 мг в сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).
3. Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина), см. также разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения».

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. 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 (см. «Противопоказания»).

Терфенадин: из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTc. При применении флуконазола в дозе 400 мг в сутки или выше значительно повышается уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозе 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозе 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 (см. «Противопоказания»).

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

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 (см. «Противопоказания»).

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 привести 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 (см. Раздел «Особенности применения»).

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.

Амиодарон: одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости совместного применения флуконазола и амиодарона необходимо соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении не имеют одновременное употребление пищи, циметидин, антациды, а также лучевая терапия всего участка тела (при пересадке костного мозга).

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (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 у здоровых добровольцев, получавших 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 зафиксированных и описанных взаимодействий, которые приведены ниже, существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении их с флуконазолом. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его угнетающее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток (см. Раздел «Противопоказания»).

Альфентанилом: одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг сопровождается двукратным увеличением показателя AUC10 (возможно, путем ингибирования CYP3A4). Это вызывает необходимость в коррекции дозы альфентанила.

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

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 A. fumigatus. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Антикоагулянты как и при применении других азольных противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и молотый) на фоне удлинения 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 антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам: 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 триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама 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, верапамил и фелодипин) метаболизируется ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуемый тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) 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 возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: зафиксирован один летальный случай вследствие интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия между фентанилом и

флуконазолом. Флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМК-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 КФК, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме; одновременное применение не рекомендуется. Если невозможно избежать применения данной комбинации, дозу олапариба необходимо уменьшить до 200 мг два 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: флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов от приема препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за подавления метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений

фармакокинетики. Повышенные уровня такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол подавляет превращение лозартана в его активный метаболит (Е-31 74), что обусловливает 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 препараты (НПВП): при одновременном применении с флуконазолом Cmax 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) Cmax и AUC фармакологически активного изомера S - (+) - ибупрофена повышались на 15% и 82% соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC24 фенитоина на 75% и минимальной концентрации в плазме крови (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. Отмена 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 зафиксированы случаи развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учесть симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и Cmax саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование P-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: одновременное применение флуконазола с оральными производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) приводило к пролонгации периода их полувыведения. Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин: применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, 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.

Алкалоиды барвинка: флуконазол, вероятно, из-за ингибирования 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, 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 дней) и флуконазола внутрь (400 мг в 1-й день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению максимальной концентрации и AUCт 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: при одновременном приеме разового применения азитромицина и флуконазола в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Пероральные контрацептивы: при применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела - на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

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 ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности применения

Дерматофития. Известно, что при применении флуконазола для лечения дерматофитии у детей последний не превышает гризеофульвин по эффективности, и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому флуконазол 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 дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, 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 (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

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 ассоциировался 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 вызывает удлинение интервала QT путем ингибирования тока ионов через калиевые каналы внутреннего выпрямления (Ikr). Удлинение интервала QT, вызванное

другими лекарственными средствами (такими как амиодарон) может усиливаться вследствие ингибирования фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт при применении флуконазола. 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 QT.

Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения жизненно опасных желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, пролонгируют интервал QTc и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Аллергические реакции. При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты, больные 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 (см. раздел «Противопоказания»).

Цитохром Р450. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу. Если у Вас установлен непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

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

Исследований влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Обсервационное исследование показало повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра.

Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери

которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг в сутки) в течение по крайней мере 3 или более месяцев для лечение кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

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

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

Период кормления грудью

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций, близких к концентрациям в плазме крови (см. раздел «Фармакологические свойства»). Кормление грудью можно продолжать после однократного применения флуконазола в дозе 150 мг.

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

Решение о применении препарата в период кормления грудью следует принимать на основании учета преимуществ грудного вскармливания для здоровья и развития ребенка, клинической необходимости при назначении флуконазола матери и любых потенциальных неблагоприятных воздействий на ребенка, связанных с флуконазолом, поступающем из молоком матери или состоянием ее здоровья.

Фертильность

Из исследований на животных известно, что флуконазол не влиял на фертильность у самцов и самок крысы.

Способ применения и дозы

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

Диспергированные таблетки по 50 мг применять детям и взрослым.

Таблетку растворить в одной чайной ложке воды в соответствии с дозы (50 мг/5 мл).

Продолжительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Суточную дозу принимать за один прием.

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

Взрослые.

Криптококкоз.

Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в 1-й день. Поддерживающая доза - 200-400 мг в сутки. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг в сутки в течение неограниченного времени.

Кокцидиоидомикоз. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг в сутки.

Инвазивный кандидоз. Нагрузочная доза составляет 800 мг в 1-й день. Поддерживающая доза - 400 мг в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек.

- *Кандидоз ротоглотки:* (полоскать и держать во рту в течение 2 мин, после чего проглотить): нагрузочная доза составляет 200-400 мг в 1-й день, поддерживающая доза - 100-200 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- *Кандидоз пищевода* нагрузочная доза составляет 200-400 мг в 1-й день, поддерживающая доза - 100-200 мг в сутки. Продолжительность лечения

составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- *Кандидурия* рекомендуемая доза составляет 200-400 мг в сутки в течение 7-21 дня. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения может быть увеличена.
- *Хронический атрофический кандидоз* рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут в течение 14 дней.
- *Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек* рекомендуемая доза составляет
  50-100 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при снижении иммунитета.
- *Предупреждения рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ*, которые имеют высокий риск его развития.
- *Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода:* рекомендуемая доза составляет 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения не ограничено для пациентов с подавленным иммунитетом.
- *Профилактика кандидозных инфекций* у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм 3.

Генитальные кандидозы.

- Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.
- Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 и более эпизодов заболевания в год) рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Дерматомикозы.

- Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может длиться до 6 недель.
- Разноцветный лишай рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2-4 недель.

- Дерматофитно онихомикоз рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать пока на месте инфицированного ногтя не вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

Дети.

Применять препарат можно детям от 5 лет.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

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

Дозировка препарата детям с нарушениями функции почек приведены ниже. Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью.

Дети в возрасте от 12 лет.

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

Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены. Если существует насущная необходимость применения препарата детям (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

Дети в возрасте от 5 до 11 лет.

Кандидоз слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сут, поддерживающая доза - 3 мг/кг/сут. Начальную дозу можно применять в 1-й день с целью быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивный кандидоз, криптококковый менингит: доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от степени тяжести заболевания.

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

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

Пациенты пожилого возраста.

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

Пациенты с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу флуконазола не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в 1-й день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от терапевтических показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с таблицей 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100% после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно (см.разделы «Особенности применения» и

«Побочные реакции»).

Дети

Применять препарат можно детям от 5 лет.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации и параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое (в том числе промывание желудка и поддерживающая терапия). Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

Побочные реакции

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

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

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

Психические нарушения: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы: головная боль, судороги, головокружение, парестезии, нарушения / изменение вкуса, тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго.

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

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

Гепатобилиарной системы: повышение уровня АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы; холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярный поражения.

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

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

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

Дети.

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов у детей, кроме генитального кандидоза, сопоставимы с таковыми у взрослых.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 4 таблетки в стрипе или блистере, по 1 стрипу или блистеру в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД /

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

СП-289 (А), РИИКУ Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, достать. Алвар (Раджастан), Индия/SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.