

Состав

действующее вещество: флуконазол;

1 капсула содержит флуконазола 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, желатин, титана диоксид (Е 171), краситель патентованный синий V (Е 131).

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые непрозрачные капсулы.

Капсула: основная часть: белая непрозрачная с нанесенным текстом черного цвета МУСО 150; крышка: сине-зеленого цвета непрозрачная.

Содержимое капсулы: порошок белого или желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов, - мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей

эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

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

Применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность in vitro.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность по распространенным видам *Candida* (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.krusei* к нему резистентная.

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 средствам. 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, чем *C. Albicans*, видами, часто нечувствительными 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 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, чаще всего ассоциируются с инфекциями у человека. Эти контрольные точки приведены ниже.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| Противогрибковое средство | <p>Контрольные точки, связанные с определенным видом</p> <p>$S \leq / R >$</p> | <p>Контрольные точки, не связанные с определенным видом</p> <p>$S \leq / R >$</p> |
|---------------------------|--|---|

| | | | | | | |
|------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----|
| | <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;

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

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

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 (C_{max}) достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. 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 в 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.

Экскреция.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет приблизительно 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% дозы обнаруживается в моче в неизменном 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 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.

Концентрации флуконазола в плазме и материнском молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг флуконазола оценивали в процессе фармакокинетического исследования с участием десяти женщин в период лактации, временно или постоянно прекратили кормить своих младенцев грудью. В материнском молоке флуконазол обнаружили в средней концентрации примерно 98% от той, что отмечали в плазме матери. Через 5,2 ч после приема дозы средняя максимальная концентрация в материнском молоке составляла 2,61 мг / л. Суточная доза флуконазола, полученная младенцем из 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 кандидоза слизистых оболочек.

Дети.

Данные по фармакокинетике были оценены в 113 детей во время 5 исследований: 2 исследования разового применения, 2 исследования 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 около 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 разового применения флуконазола. Этот показатель сопоставим с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после бритья разового применения дозы 3 мг / кг детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у пациентов этой возрастной группы составил около 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), средняя 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

МИКОМАКС®150 показан для лечения таких грибковых инфекций у взрослых (см. Раздел «Фармакологические»):

- острый вагинальный кандидоз, когда местная терапия не целесообразна.
- Кандидозный баланит, когда местная терапия не целесообразна.

Терапию МИКОМАКС®150 можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований, однако после получения результатов исследований противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим азоловым производным или к любому из вспомогательных веществ этого 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) (см. 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 QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих лекарственных средств. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. При применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки было зафиксировано, что применение флуконазола в дозе 400 мг в сутки или выше значительно повышает 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; 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 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 (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 с нижеприведенными лекарственными средствами.

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 (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. Флуконазол следует с осторожностью применять вместе с амиодароном, особенно в случае применения 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, применение циметидина, антацидов 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 умеренным ингибитором цитохрома P450 (CYP) изоферментов 2C9 и 3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором 2C19. 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 (см. Раздел «Противопоказания»).

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

Амитриптилин, нортриптилин. Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 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 неизвестно.

Антикоагулянты. Как и при применении других азольным противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина зафиксированы случаи 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 инданедион. 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 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, необходимо 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 токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуемый 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. Было продемонстрировано, 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 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 креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию / рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб. Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапарибов, поэтому 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. Флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4. Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, известно, что 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 препарата.

Такролимус. Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови в 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 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-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может потребоваться корректировка дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). 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 соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол может 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 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 исследовалась, 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 чурку 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.

Тофацитиниб. Влияние тофацитинибу возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибирования CYP3A4 и мощного ингибирования 2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитинибу до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

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 центральной нервной системы (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 AUC_т 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. По состоянию пациентов, принимающих такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать по развитию побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин. При одновременном приеме разовом применении азитромицина в дозе 1200 мг и флуконазола в дозах 800 мг в процессе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, 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. Проводилось 2 фармакокинетических 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 ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) - в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы СУР3А, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора 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 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 дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

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

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

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, 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».

Со стороны гепатобилиарной системы. 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 случае, 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 применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал Q-путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (Ikr). 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 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 Q-. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами,

продолжают 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 продлевает интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. Разделы «Противопоказания» и «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 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 (см. Раздел «Противопоказания»).

Цитохром P450. Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются 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. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует применять 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 судорог при применении флуконазола (см. Раздел «Побочные реакции»). При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности.

Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечопроменевий синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг в сутки) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиоза. 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 угрожающие жизни.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации, подобной уровня в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 150 мг.

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 применении флуконазола и любые потенциальные побочные эффекты флуконазола или основного заболевания матери для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность животных.

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 неизменном виде. При разовом применении препарата корректировать дозу данной категории пациентов не требуется.

Нарушение функции печени.

Флуконазол следует с осторожностью применять 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 существующие данные о применении флуконазола детям. Имеющаяся на сегодня информация приведена в разделе «Побочные реакции». 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 сообщалось 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 (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), 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.

Со стороны психики.

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 сердца.

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 гепатобилиарной системы.

Часто: повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.

Нечасто холестааз, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярный 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 опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Нечасто: миалгия.

Общие расстройства.

Нечасто повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы / риска для данного лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях с помощью национальной системы фармаконадзора.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 ° С.

Упаковка

По 3 капсулы в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Зентива».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

В кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Источник инструкции

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