

Состав

действующее вещество: флуконазол;

1 капсула содержит флуконазола 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал картофельный; повидон, кальция стеарат оболочка капсулы содержит бриллиантовый синий (E 133), хинолин желтый (E 104), желтый закат FCF (E 110), титана диоксид (E 171), желатин, чернила черные (в случае нанесения торгового знака предприятия - ЗТ; содержат шеллак Glaze 45 % раствор в этаноле, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный).

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с непрозрачным корпусом и крышкой зеленого цвета. На капсуле допускается наносить товарный знак предприятия - ЗТ. Содержимое капсул - порошок белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается наличие агломератов частиц порошка

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 угнетение грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метил-стеролов коррелирует с дальнейшей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность

флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к разным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

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

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

Чувствительность *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность в отношении наиболее часто встречающихся видов *Candida* (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.krusei* является к нему резистентной.

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемических плесневелых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, имеющих один или более механизмов резистентности, которая отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, вызванной другими, чем *C. albicans* видами, которые чаще являются нечувствительными к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола являются подобными 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, который достигается при внутривенном введении препарата. Одновременное употребление пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90 % достигается на второй день лечения при применении в первый день нагружающей дозы, которая вдвое превышает обычную суточную дозу.

Распределение. Объем распределения приблизительно равен общему содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобный к концентрации препарата в плазме крови. У больных с 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.

Биотрансформация. Флуконазол метаболизируется в незначительной степени. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19.

Экскреция. Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80 % введенной дозы оказывается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорциональный к клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не выявлено.

Длительный период полувыведения флуконазола 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/хв) период

полувыведения увеличивается с 30 до 98 часов. Потому этой категории пациентов необходимо снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Лактация. Флуконазол проникает в грудное молоко.

Дети. 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, был после разового применения флуконазола.

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

Показания

Лечение таких грибковых инфекций у взрослых как (см. Раздел «Фармакодинамика»):

- острый вагинальный кандидоз;
- кандидозный баланит (когда местная терапия нецелесообразна).

Терапию можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; однако после получения результатов противoinфекционную терапию следует соответственно скорректировать. Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации относительно соответствующего применения противогрибковых средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любым компонентам препарата/других азольным соединениям.

Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше.

Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.

Цизаприд. Сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирует» у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Контролируемое исследование продемонстрировало, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и к удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин. Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс, у пациентов, которые применяли азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было выявлено удлинения интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол. Совместное применение флуконазола и астемизола может уменьшить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях – к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирует». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид и хинидин. Совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина,

хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирует». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин. Одновременное применение эритромицина и флуконазола может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пирует») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.

Галофантрин. Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пирует») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации этих лекарственных средств.

Совместное применению флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств требует осторожности и корректирования дозы.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

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

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращало период полувыведения флуконазола на 20 %. Поэтому для пациентов, применяющих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

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

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно следить за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

Альфентанил. Во время одновременного применения альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно, через ингибирование CYP3A4. Может быть необходимым корректирование дозы альфентанила.

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

Амфотерицин В. Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным животным с нормальным иммунитетом и инфицированным животным со сниженным иммунитетом дало такие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты. Как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, 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, в результате угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты или инданедион. Может

быть необходимой коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам.

Назначение 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 периоду полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периоду 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 усостояниеовить надлежащее наблюдение 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 быть необходимым корректирование дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препараты.

Блокаторы кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется тщательный мониторинг относительно 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 быть необходимым 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, несмотря на риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил. Сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же в исследовании при участии здоровых добровольцев было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение

концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может быть необходимой коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются СYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся СYP2C9 (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 креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб: умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапарибу; их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапарибу следует ограничивать дозами 200 мг дважды 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/сутки и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус. Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, известно, что флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови из-за угнетения СYP3A4.

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

Такролимус. Флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении из-за угнетения метаболизма такролимуса ферментом СYP3A4 в кишечнике. При внутривенном

применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения 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 быть необходимой коррекция 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 такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

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, которая возникла после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после прекращения применения 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 брать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир. Флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира приблизительно на 50 % и 55 % соответственно из-за угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и из-за ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может быть необходимой коррекция 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 частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин. В исследовании взаимодействия препаратов применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18 %. За пациентами, которые применяют теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить наблюдение относительно выявления признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

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

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

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4). Одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, потом по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC вориконазола в среднем до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частота применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдение относительно развития побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

Зидовудин. Флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина приблизительно на 45 % при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также удлинен приблизительно на 128 % после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин. В ходе исследований оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном кратном применении 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 определенных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор. Сопутствующее 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 CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности применения

Дерматофития. В соответствии с результатами исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет меньше 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 нарушением функций 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, связана с одновременным лечением, описана в разделе «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функций печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было определено ее явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение относительно развития 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 электрокардиограмме.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирует» при применении препарата Флуконазол. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями в сочетании многих факторов риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, пролонгирующими интервал QTс и метаболизирующиеся при помощи фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

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

Дерматологические реакции. Во время применения флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций как 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 появляется сыпь, которую можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или мультиформной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе меньше 400 мг в сутки.

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

Исследований влияния препарата Флуконазол на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможном развитии головокружения или судорог во время применения препарата Флуконазол. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности.

Сообщалось о многочисленных врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечоликтьовий синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиозу. 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, угрожающих 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 200 мг или меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате и любые потенциальные побочные эффекты препарата или основного заболевания матери для ребенка, получает грудное вскармливание.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

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

Взрослые. Препарат применять внутрь в дозе 150 мг однократно.

Пациенты пожилого возраста. При отсутствии признаков нарушения функции почек для лечения этой категории пациентов применять обычную дозу для взрослых.

Нарушение функции почек. Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При разовом применении препарата корректировать дозу этой категории пациентов не требуется.

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

Дети

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

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

Чаще всего (> 1/10) сообщали о таких побочных реакциях: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы

(АЛТ), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы крови, высыпания.

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 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 аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярной поражения.

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

эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

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

Общие расстройства: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

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

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 капсуле в блистере в коробке.

Категория отпуска

Без рецепта.

Производитель

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания»
Здоровье».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 61013, Харьковская обл., Город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

[Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)