

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА: ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Fluconazole.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА: Прозрачный бесцветный раствор.

СОСТАВ:

1 мл раствора для инфузий содержит:

Активный компонент – флуконазол – 2,0 мг;
вспомогательные вещества – натрия хлорид, вода для инъекций.

ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для инфузий 2 мг/мл.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

КОД АТХ: J02AC01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат. Флуконазол – представитель класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

При приеме внутрь и при в/в введении флуконазол проявлял активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida* spp., включая генерализованный кандидоз у животных со сниженным иммунитетом; *Cryptococcus neoformans*, включая внутричерепные инфекции; *Microsporium* spp. и *Trichophyton* spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, включая внутричерепные инфекции, и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и со сниженным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P450. Терапия флуконазолом по 50 мг/сут. в течение до 28 суток не влияла на концентрацию тестостерона в плазме у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут. не оказывал клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию АКТГ у здоровых мужчин-добровольцев.

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм антипирина при их одновременном приеме. Имелись сообщения о случаях суперинфекции, вызванной другими, нежели *Candida albicans*, штаммами *Candida*, которые зачастую не проявляют чувствительности к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и при приеме внутрь.

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его уровни в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме крови при в/в введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию при приеме внутрь. C_{max} достигается через 0.5-1.5 ч после приема флуконазола натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе.

Распределение

90% равновесной концентрации достигается к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме 1 раз/сут.). Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь C_{ss} 90% ко 2-му дню. Кажущийся V_d приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его уровней в плазме крови.

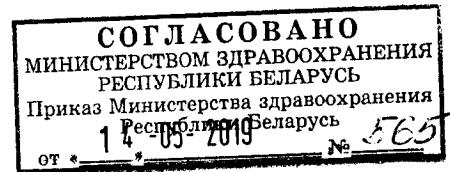
В роговом слое, эпидермисе-дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут. концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5.8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед. концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 23.4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7.1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 раз/нед. составила 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 мес. после завершения терапии флуконазол по-прежнему определялся в ногтях.

Метаболизм и выведение

Флуконазол выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживают в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален КК. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз/сут. или 1 раз/нед. при других показаниях.

При сравнении концентраций в слюне и плазме крови после однократного приема флуконазола в дозе 100 мг в форме капсулы и суспензии для приема внутрь (полоскание и сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что C_{max} флуконазола



в слюне после приема суспензии наблюдалась через 5 мин и в 182 раза превышала C_{\max} в слюне после приема капсулы (достигалась через 4 ч). Примерно через 4 ч концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. Средняя AUC₀₋₉₆ в слюне была значительно выше при приеме суспензии, чем капсулы. Существенных различий скорости выведения из слюны или показателей фармакокинетики в плазме крови при использовании двух форм выпуска не выявлено.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей были выявлены следующие фармакокинетические параметры:

Возраст	Доза	T _{1/2} (ч)	AUC (мкг×ч/мл)
11 дней-11 мес.	однократно в/в 3 мг/кг	23	110.1
9 мес.-13 лет	однократно внутрь 2 мг/кг	25.0	94.7
	однократно внутрь 8 мг/кг	19.5	362.5
	множественно в/в 2 мг/кг	17.4*	67.4*
5-15 лет	множественно в/в 4 мг/кг	15.2*	139.1*
	множественно в/в 8 мг/кг	17.6*	196.1*
	Средний возраст 7 лет	множественно внутрь 3 мг/кг	15.5

* - показатель, отмеченный в последний день.

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили в/в в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в ОИТ. Средний T_{1/2} составил 74 ч (в пределах 44-185 ч) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 ч (в пределах 30-131 ч) и на 13-й день в среднем до 47 ч (в пределах 27-68 ч). Значения AUC составляли 271 мкг×ч/мл (в пределах 173-385 мкг×ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг×ч/мл (в пределах 292-734 мкг×ч/мл) на 7-й день и снижались в среднем до 360 мкг×ч/мл (в пределах 167-566 мкг×ч/мл) к 13-му дню. V_d составил 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13-й день.

У пожилых пациентов (65 лет и старше) при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь (в некоторых случаях с одновременным применением диуретика) установлено, что C_{\max} достигалась через 1.3 ч после приема и составляла 1.54 мкг/мл, средние значения AUC 76.4±20.3 мкг×ч/мл, средний T_{1/2} составлял 46.2 ч.

Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременное применение диуретиков не вызывало выраженного изменения AUC и C_{\max} . КК (74 мл/мин), процент препарата, выводимого с мочой в неизменном виде (0-24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0.124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Более высокие значения фармакокинетических параметров у пожилых пациентов, принимающих флуконазол, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение у взрослых:

- Криптококковый менингит;
- Кокцидиоидомикоз;
- Инвазивный кандидоз;
- Кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- Хронический оральный атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местной терапии.

Профилактика 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;
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Применение у детей:

- Лечение кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода);
- Лечение инвазивного кандидоза;
- Лечение криптококкового менингита;
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом;
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противомикробную терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Лечение следует продолжать до полного исчезновения симптомов и нормализации лабораторных показателей.

Флуконазол можно вводить в/в путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин. Выбор способа введения зависит от клинического состояния больного. При переводе пациента с в/в на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется. В растворе для в/в введения флуконазол растворен в 0,9% растворе натрия хлорида; в каждом 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль Na⁺ и Cl⁻. Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия.

Применение у взрослых

Показание		Рекомендации по дозированию	Продолжительность лечения
Криптококкоз	Лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза составляет 200-400 мг/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/сутки.	В течение неограниченного времени.
Кокцидиомикоз		Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки.	Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сутки.
Инвазивные кандидозы		Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза – 400 мг/сутки.	Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Кандидоз слизистых оболочек	Кандидоз ротоглотки	Нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день. Поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки.	Продолжительность лечения 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
	Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день. Поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки.	Продолжительность лечения 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
	Кандидурия	Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки.	В течение 7-21 дня. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.
	Хронический атрофический кандидоз	Рекомендуемая доза составляет 50 мг/сутки.	В течение 14 дней.
Профилактика рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития	Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	Рекомендуемая доза составляет 50-100 мг/сутки.	Продолжительность лечения до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.
	Кандидоз ротоглотки	Рекомендуемая доза составляет от 100 до 200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю.	Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.
	Кандидоз пищевода	Рекомендуемая доза составляет от 100 до 200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю.	Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией		Рекомендуемая доза составляет от 200 до 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 .

Применение у детей

Максимальная суточная доза у детей не должна превышать 400 мг. Так же, как у взрослых, у детей продолжительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Вводится флуконазол 1 раз в сутки.

Младенцы (от 28 дней) и дети до 11 лет

Показание	Дозирование	Рекомендации
Кандидоз слизистых оболочек	Начальная доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг.	Начальная (ударная) доза может быть назначена в первый день для более быстрого достижения равновесных концентраций (C _{ss}) ЛС.
Инвазивный кандидоз Криптококковый менингит	6-12 мг/кг в сутки.	В зависимости от тяжести заболевания.
Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития	6-12 мг/кг в сутки.	В зависимости от тяжести заболевания.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом	3-12 мг/кг в сутки.	В зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозировки у взрослых).

Подростки (от 12 до 17 лет)

В зависимости от веса и полового развития при назначении необходимо оценить, какие дозировки (для взрослых или для детей) являются оптимальными. Клинические данные показывают, что у детей клиренс флуконазола выше, чем у взрослых. Доза 100, 200 и 400 мг у взрослых соответствует 3, 6 и 12 мг/кг у детей, для достижения сопоставимого системного воздействия.

Новорожденные (от 0 до 27 дней)

Возрастная группа	Дозирование	Рекомендации
0-14 дней	Такая же доза в мг/кг, как для младенцев и детей, с интервалом введения 72 ч	Не превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 ч
15-27 дней	Такая же доза в мг/кг, как для младенцев и детей, с интервалом введения 48 ч	Не превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 ч

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функций печени, поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно.

Применение у пожилых людей

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (С₁ креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

Флуконазол выводится, в основном, с мочой в неизменном виде. При однократном приеме изменения дозы не требуется. У больных (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают следующим образом:

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

Перед использованием препарат необходимо проверить визуально на предмет отсутствия нерастворимых частиц, изменения цвета и нарушения целостности упаковки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто: анемия;
редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

нечасто: снижение аппетита;
редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Нарушения психики:

нечасто: сонливость, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль;
нечасто: судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса;
редко: тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто: головокружение.

Нарушения со стороны сердца:

редко: torsades de pointes, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: боли в животе, тошнота, рвота, диарея;
нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы;
нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина;
редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатоцеллюлярное повреждение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: сыпь;
нечасто: крапивница, зуд, токсикодермия, повышенная потливость;
редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острые генерализованные экзантематозно-пустулезные высыпания, эксфолиативный дерматит, отек лица, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто: миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: усталость, недомогание, астения, жар.

Дети

Структура и частота возникновения побочных эффектов сопоставимы с таковыми у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут. и более;
- одновременное назначение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин;
- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются сообщения о случаях передозировки флуконазола с развитием галлюцинаций и параноидального поведения.

Лечение: симптоматическое лечение (в т.ч. поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол 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 кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций для дозового режима 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 для дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

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 «пируэт» при применении препарата флуконазол. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение лекарственных средств, влияющих на интервал QT. Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с препаратами, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QT 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 препаратов. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, что 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 применение флуконазола следует прекратить.

Мочевыводящая система. Пациентам с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью (см. «Способ применения и дозы»).

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено 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. При изменении функциональных проб печени на фоне применения флуконазола необходимо тщательное наблюдение с целью раннего выявления 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.

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно применяющих

флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. *Терфенадин*. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки. Лекарственное средство содержит 0,154 ммоль натрия в 1 мл. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Противопоказан совместный прием флуконазола со следующими средствами:

Цизаприд: имеются сообщения о сердечных проявлениях, включая torsades de pointes. В контролируемых исследованиях установлено, что совместный прием флуконазола в дозе 200 мг и цизаприда 20 мг 4 раза в день, приводил к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT.

Астемизол: совместное применение может уменьшить клиренс астемизола, приводя к повышению его концентрации в плазме крови и удлинению интервала QT, в редких случаях – к возникновению пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «спируэт».

Пимозид и хинидин: совместное применение с флуконазолом 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 «спируэт».

Эритромицин: одновременное применение потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «спируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной летальности.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут. увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут. и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут. и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут. в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Не рекомендовано одновременное назначение с флуконазолом:

Галофантрин: флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих препаратов потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «спируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной летальности.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении:

Амиодарон: при одновременном применении флуконазола и амиодарона может усиливаться пролонгация интервала QT. Следует соблюдать осторожность, если сопутствующее использование флуконазола и амиодарона необходимо, особенно при высокой дозе флуконазола (800 мг).

Необходимы меры предосторожности и проведение коррекции дозировки при совместном приеме флуконазола со следующими лекарственными средствами:

Коррекция дозы флуконазола из-за влияния других лекарственных средств:

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к 25% снижению AUC и 20% укорочению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, получающих рифампицин, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы флуконазола.

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако следует это учитывать.

Коррекция дозы других лекарственных средств из-за влияния на них флуконазола:

флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/зарегистрированным взаимодействиям, указанным ниже, существует риск увеличения концентрации в плазме других соединений, метаболизирующихся с помощью CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при совместном назначении с флуконазолом. Поэтому следует проявлять осторожность при использовании этих комбинаций и тщательно контролировать состояние пациентов. Ингибирующее влияние флуконазола сохраняется 4-5 дней после прекращения лечения им из-за длительного периода полувыведения.

Альфентанил: при одновременном применении может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Установлено, что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

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

Амфотерицин В: одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам выявило небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *S. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства – производные азола, флуконазол при одновременном применении с варфарином повышает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и ЖКТ, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время.

Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении в/в. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и приводит к повышению уровня карбамазепина в сыворотке крови

на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

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

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола и целекоксиба повышались C_{max} и AUC целекоксиба. Может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое.

Циклофосфамид: одновременное применение 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.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностике или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Циклоспорин: у пациентов после трансплантации почки применение флуконазола в дозе 200 мг/сут. приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут. изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется мониторировать концентрацию циклоспорина в крови.

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

Эверолимус: хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса приводит к повышению сывороточных концентраций последнего. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус и флуконазол, следует тщательно наблюдать.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана и его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: при одновременном применении с флуконазолом повышались C_{max} и AUC флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном повышались C_{max} и AUC фармакологически активного изомера (S-(+)-ибупрофена). Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендовано осуществлять мониторинг побочных реакций, связанных с НПВС. Может потребоваться корректировка дозы НПВС.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

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, вызвала 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.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме приводит к увеличению $T_{1/2}$ пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместно флуконазол и пероральные препараты сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

Алкалоиды барвинка: хотя соответствующих исследований не проводили, флуконазол, вероятно, из-за ингибирования CYP3A4 может привести к повышению 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 ЦНС в форме ложной опухоли головного мозга, которая исчезла после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь здоровыми добровольцами мужского пола привело к повышению максимальной концентрации и AUC вориконазола. При применении

вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.
Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и АУС зидовудина на 84% и 74% соответственно, что связано со снижением клиренса зидовудина при пероральном приеме приблизительно на 45%. Также удлинится на 128% период полувыведения зидовудина. Пациенты, получающие эту комбинацию, должны быть под наблюдением для отслеживания развития неблагоприятных реакций, связанных с зидовудином. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы зидовудина.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия не установлено.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола АУС этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола 1 раз в неделю – АУС этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

Ивакафтор: одновременное применение с ивакафтором, усилителем регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметилиивакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Фармацевтическое взаимодействие

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА – совместим со следующими растворами: 20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартмана, раствор калия хлорида в глюкозе, 4,2% раствор натрия бикарбоната, аминофузин, изотонический (физиологический) раствор. Флуконазол можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и контролируемых исследований безопасности применения препарата у беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых в течение 3 и более месяцев получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут.) по поводу кокцидиоидомикоза. Связь между этими нарушениями и приемом флуконазола не установлена.

Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. Поэтому женщинам детородного возраста следует использовать надежные средства контрацепции.

Флуконазол обнаруживают в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому применять ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ МАШИНАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Опыт применения флуконазола свидетельствует о том, что нарушение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с применением препарата, маловероятно.

УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения – 2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

УПАКОВКА

Раствор для инфузий 2 мг/мл.

По 100 мл в полиэтиленовые бутылки, укупоренные пластиковыми колпачками.

По 100 мл в стеклянные бутылки, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми.

Бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Допускается для поставки в стационары упаковка 20, 35 и 40 стеклянных бутылок, или 28 полиэтиленовых бутылок «Bottlepack» вместе с 1-2 инструкциями по медицинскому применению помещать в ящики картонные.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ООО «Ника Фармацевтика», Республика Беларусь, 222603, Минская область, Несвижский район, пос. Альба,

ул. Заводская 1, пом. 33

тел. +375 1770 21978, факс +375 1770 21166

e-mail: nika-nesvizh2013@mail.ru