МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004025-221216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Флуконазол-Акти

Регистрационный номер:

Торговое название: Флуконазол-Акти

Международное непатентованное название: флуконазол

Химическое название: 2-(2,4-Дифторфенил)-1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на:	**1 мл**	**100 мл**
активное вещество:		
флуконазол	2,0 мг	200,0 мг
вспомогательные вещества:		
натрия хлорид	9,0мг	900,0 мг
вода для инъекций	до 1 мл	до 100 мл

Описание: прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в отношении большинства распространенных видов *Candida: Candida albicans, Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis, Candida tropicalis.*

Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: *Candida dubliniensis, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida lusitaniae.*

При внутривенном введении флуконазол проявлял активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом); *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции); *Microsporum* spp. и *Trychophyton* spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immith* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14-α-деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей

кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам. Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл), рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

Фармакокинетика

Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч. 90 % равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко 2-му дню. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы - низкое (11-12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80 % от его концентраций 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 один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 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 один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6

месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях. Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены. Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет применять флуконазол один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие фармакокинетические параметры:

Возраст	Доза (мг/кг)	Период полувыведения (час)	AUC (мкг·ч/мл)
11 дней – 11 мес	Однократно - в/в 3 мг/кг	23	110,1
5 лет – 15 лет	Многократно - в/в 2 мг/кг	17,4*	67,4*
5 лет – 15 лет	Многократно - в/в 4 мг/кг	15,2 *	139,1*
5 лет – 15 лет	Многократно - в/в 8 мг/кг	17,6*	196,7*

* показатель, отмеченный в последний день

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили внутривенно в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в отделении интенсивной терапии. Средний период полувыведения составлял 74 ч (в пределах 44-185 ч) в 1-й день, с уменьшением на 7-ой 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).

Значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) составляло 271 мкг·ч/мл (в пределах 173-385 мкг·ч/мл) в 1-й день, затем увеличивалось до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292-734 мкг·ч/мл) на 7-й день и снижалось в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167-566 мкг·ч/мл) к 13-му дню.

Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличивался 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.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, 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, а средний период полувыведения - 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max}. Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизмененном виде (0 - 24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания к применению

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний **у взрослых:**

• криптококкового менингита;

• кокцидиоидомикоза;

• инвазивного кандидоза;

• кандидоза слизистых оболочек, в т.ч. орофаренгиального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;

• хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

• рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов;

• рецидивов орофаренгиального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;

• для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Флуконазол показан для применения у **доношенных новорожденных, младенцев, детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет.**

Флуконазол применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофаренгиального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным соединениям со сходной флуконазолу структурой;

- Врожденное или выявленное удлинение интервала QT на электрокардиограмме;

- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, амиодарон, хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

-;

- Одновременный прием терфенадина на фоне постоянного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более.

С осторожностью

- нарушение функции печени;
- нарушение функции почек;
- появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;
- одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут;
- потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия);
- одновременное применение лекарственных препаратов с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых исследований беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут) по поводу кокцидиоидомикоза. Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных аномалий с применением низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в первом триместре беременности. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его назначение женщинам в период грудного вскармливания не рекомендуется. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание прекращают.

Способ применения и дозы

Внутривенные инфузии.

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

Флуконазол можно принимать внутрь или вводить внутривенно путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин; выбор способа введения зависит от клинического состояния больного. При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется. В растворе флуконазола для внутривенного введения содержится 0,9 % раствор натрия хлорида; в каждых 200 мг (контейнер на 100 мл) содержится по 15 ммоль ионов натрия и хлора. Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости. Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот, изменения суточной дозы не требуется.

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. У пациентов с ВИЧ инфекцией и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

Взрослым препарат назначается в следующих дозах.

Показания к применению		Доза	Продолжительность терапии
Криптококкоз	Лечение криптококкового менингита и инфекций другой локализации	Начальная доза в первый день 400 мг, затем 200-400 мг один раз в сутки	Продолжительность терапии зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием; при менингите обычно 6-8 недель.
	Профилактика рецидива криптококкового менингита	200 мг один раз в сутки	Неопределенно долго
Кокцидиоидомикоз		200-400 мг один раз в сутки Для некоторых инфекций, в	Определяется индивидуально и составляет 11-24 месяцев

		особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки	
Кандидемия, диссемини–рованный кандидоз, инвазивный кандидоз		В зависимости от тяжести заболевания начальная доза в первый день 400 или 800 мг, затем 200 или 400 мг один раз в сутки	Лечение продолжается, как минимум, 2 недели после получения отрицательной гемокультуры или исчезновения клинических проявлений заболевания.
Кандидоз слизистых оболочек	Орофаренгеальный	Начальная доза в первый день 200 мг или 400 мг, затем 100-200 мг один раз в сутки	7-21 день (до достижения ремиссии). У иммунокомпрометирован-ных пациентов может потребоваться более длительный период лечения.
	Кандидоз пищевода	Начальная доза в первый день 200 мг или 400 мг, затем 100-200 мг один раз в сутки	14-30 дней (до достижения ремиссии). У иммунокомпрометирован-ных пациентов может потребоваться более длительный период лечения.
	Кандидурия	200-400 мг один раз в сутки	7-21 день. У иммунокомпрометирован-ных пациентов может потребоваться более длительный период лечения.
	Хронический атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов	50 мг один раз в сутки	14 дней в сочетании с местными антисептическимим средствами для обработки протеза
	Кожно-слизистый кандидоз	50-100 мг один раз в сутки	До 28 дней (продолжительность терапии зависит от тяжести заболевания и состояния иммунной системы).
Глубокие эндемические микозы		200-400 мг один раз в сутки	Определяется индивидуально и составляет при паракокцидиоидомикозе - 2-17 месяцев, при споротрихозе - 1-16 месяцев, при гистоплазмозе - 3-17 месяцев.

• Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или

200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

• Для предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

• Для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией рекомендуемая доза флуконазола составляет 200-400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для больных с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в $мм^3$, лечение продолжают еще 7 дней.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.

Для лечения инвазивного кандидоза и криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, рекомендованная доза флуконазола составляет 6 мг/кг/сут.

Для профилактики грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для больных с почечной недостаточностью).

Подростки (от 12 до 18 лет).

В зависимости от веса и возраста подбирается оптимальная доза. По данным фармакокинетики у детей более высокий клиренс флуконазола, чем у взрослых. Доза 100,

200 и 400 мг у взрослых соответствует дозе 3, 6 и 12 мг/кг у детей для получения сопоставимого системного воздействия.

Применение у детей в возрасте от 0 до 27 дней

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В период от 0 до 14 дней жизни препарат применяют в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч (максимальная доза 12 мг/кг не должна быть превышена). Детям в возрасте от 14 до 27 дней ту же дозу вводят с интервалом 48 ч (максимальная доза 12 мг/кг не должна быть превышена).

Применение у пожилых людей

При отсутствии нарушения функции почек следует придерживаться обычного режим дозирования препарата.

Пациентам с нарушениями функции почек

При клиренсе креатинина (КК) менее 50 мл/мин требуется коррекция режима дозирования. У пациентов с нарушениями функции почек при многократном введении препарата следует первоначально ввести «ударную» дозу от 50 до 400 мг. После чего суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице:

КК (мл/мин)	**Процент рекомендуемой дозы**
>50	100 %
≤50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждого сеанса диализа

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых) в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Пациентам с нарушениями функции печени

У данной категории пациентов препарат должен применяться с осторожностью.

Побочное действие

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

В клинических и постмаркетинговых исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезии, бессонница, сонливость, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, повышение концентрации билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение.

Со стороны кожных покровов: сыпь, алопеция, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны обмена веществ: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме приблизительно на 50%.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При применении флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличение интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг и более с терфенадином противопоказано. При

применении флуконазола в дозах менее 400 мг совместно с терфенадином надо соблюдать осторожность.

Цизаприд: при одновременном применении с флуконазолом возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. желудочковая тахикардия по типу «пируэт». Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение этих препаратов противопоказано.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением плазменных концентраций этих веществ. Повышенные концентрации астемизола могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Амиодарон: Совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма хинидина. В свою очередь, повышение плазменных концентраций хинидина может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение эритромицина и флуконазола противопоказано.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы, при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола.

Препараты, влияющие на флуконазол

Рифампицин: уменьшает $T_{1/2}$ на 20% и AUC - на 25% флуконазола. У пациентов, принимающих одновременно рифампицин и флуконазол, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Гидрохлортиазид: многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме на 40%. Такое изменение не требует коррекции режима дозирования, но следует данное изменение учитывать.

Препараты, на которые влияет флуконазол

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных ниже эффектов, существует риск повышения плазменных концентраций и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. Поэтому, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости данных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препараты в связи с длительным периодом полувыведения.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение $T_{1/2}$ алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: усиление эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях у животных был выявлен небольшой аддитивный эффект в отношении Candidaablicans, отсутствие взаимодействия при инфекции, вызванной Cryptococcusneoformans и антагонизм, при системной инфекции, вызванной A. fumigates.

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 желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

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

Бензодиазепины (короткого действия): флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама, причем это влияние более выражено при приеме флуконазола внутрь, чем при внутривенном введении. При необходимости совместного применения, пациентов следует наблюдать с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном применении однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, Cmax – на 25-32 %, $T_{1/2}$ на 25-50 % за счет ингибирования метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин: флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и повышает плазменную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил, фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Необходим контроль развития побочных эффектов.

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

Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение плазменных концентраций билирубина и креатинина. Данная

комбинация допустима с учетом риска увеличения концентрации билирубина и креатинина.

Фентанил: флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда возможно развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт», поэтому совместное применение их не рекомендуется.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (таким как, флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать активность креатинкиназы. В случае значительного повышения активности креатинкиназы, а так же если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан: флуконазол ингибирует метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): Cmax и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично Cmax и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)+ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг и целекоксиба в дозе 200 мг Cmax и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба в два раза.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться

коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на концентрацию гормонов не установлено, тогда как при ежедневном применении 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при применении 300 мг флуконазола 1 раз в неделю AUC 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 противозачаточного средства.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения данных препаратов, необходим контроль концентрации фенитоина в плазме и коррекция его дозы.

Преднизон: прекращение терапии флуконазолом может вызвать повышение активности изофермента CYP3A4, что приводит к увеличению метаболизма преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию этими препаратами должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене применения флуконазола для оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к увеличению плазменной концентрации рифабутина до 80%, в связи с чем, возрастает риск развития увеита. Пациентов, одновременно применяющих флуконазол и рифабутин необходимо тщательно наблюдать.

Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 %, Cmax – на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибирования печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном применении приводит к увеличению $T_{1/2}$ препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) для приема внутрь. Больным сахарным диабетом

можно назначать совместное применение флуконазола и данных препаратов, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии. Необходимо периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, если необходимо, производить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных средств.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению плазменных концентраций последнего до 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4 (описаны случаи нефротоксичности). Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Пациентов, одновременно применяющих такролимус (внутрь) и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При применении флуконазола одновременно с высокими дозами теофиллина или у пациентов с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, провести коррекцию дозы теофиллина.

Алколоид барвинка: предполагается, что флуконазол может увеличить концентрацию алколоидов барвинка (винкристин, винбластин) в плазме крови (предположительно за счет угнетения изофермента CYP3A4) и, таким образом, привести к развитию нейротоксичности.

Витамин А: имеются сообщения о развитии псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которая исчезла после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы.

Зидовудин: при одновременном применении флуконазола и зидовудина отмечается повышение Cmax и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. Пациентов, применяющих данную комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки 2,5 дня) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг 4 дня)

приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. Пациентов, применяющих вориконазол после флуконазола следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов вориконазола.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изоферментами CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Ивакафтор: При одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Особые указания

Лечение флуконазолом можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных исследований. После получения данных микологического исследования рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Имеются сообщения о случаях суперинфекции, вызванной отличными от Candida albicans штаммами Candida, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, Candida krusei). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось гепатотоксичностью, в некоторых случаях с летальным исходом, главным образом у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае развития гепатотоксичности не отмечено явной зависимости от суточной дозы флуконазола, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, связанных с применением флуконазола, препарат следует отменить.

Во время применения флуконазола у пациентов в редких случаях развивались анафилактические реакции и эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. ВИЧ-инфицированные более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента с поверхностной грибковой инфекцией во время лечения сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными или системными микозами их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг и терфенадина следует проводить под тщательным контролем.

Флуконазол - раствор для инфузий совместим со следующими растворами:

- 20 % раствор декстрозы
- раствор Рингера
- раствор Хартманна
- раствор калия хлорида в декстрозе
- 4,2 % раствор натрия бикарбоната
- аминофузин
- 0,9 % раствор натрия хлорида.

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.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором

изофермента CYP2C19. При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность.

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Необходим контроль протромбинового времени при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами.

Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции.

Фармацевтическая совместимость

Препарат совместим с 20 % раствором декстрозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, раствором калия хлорида в декстрозе, 4,2 % раствором натрия гидрокарбоната, 0,9 % раствором натрия хлорида.

Смешивать раствор флуконазола для инфузий с любыми другими препаратами не рекомендуется.

Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирин) при их одновременном применении.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

В связи с возможным возникновением побочных эффектов препарата (головокружение, судороги), следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл.

По 100 мл в контейнеры полимерные (поливинилхлорид) для инфузионных растворов. Каждый полимерный контейнер вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в отдельный прозрачный пакет, изготовленный из полиэтилена высокого давления.

Для стационаров: каждый полимерный контейнер помещают в прозрачный полиэтиленовый пакет и укладывают в ящики из картона гофрированного по 100 упаковок вместе с инструкциями по медицинскому применению в количестве, соответствующем числу контейнеров полимерных.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не допускать замораживания. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Организация, принимающая претензии:

ООО «Актифарм», Россия

119454 г. Москва, пр. Вернадского д.12 Д

тел/факс. +7(499) 241-07-11;

e-mail: info@aktifarm.ru;

сайт: www.aktifarm.ru

Производитель

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд» (СП ООО «Фармлэнд»), Республика Беларусь

222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124-3.

Тел./факс (+375 17) 262-49-94.

Адрес производства

Республика Беларусь, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124

Генеральный директор
ООО «Актифарм»

подпись

Руденко Д.А.
ФИО