

# Инструкция по применению

## Состав

В 1 капсуле содержится: *активное вещество* флуконазол 50,00 мг. 100,00 мг или 150,00 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 47,00/94,00/141.00 мг, крахмал кукурузный 16,65/33,30/49,95 мг, кремния диоксид коллоидный 0,1125/0,225/0,3375 мг, натрия лаурилсульфат 0,1125/0,225/0,3375 мг, магния стеарат 1,125/2,25/3,375 мг.

*Желатиновая капсула: корпус*: титана диоксид (E171) 0,46/0,73/0,91 мг, бриллиантовый голубой FCF (E133) -/-/0,015 мг, желатин q.s. до 22,8/q.s. до 36,6/q.s. до 45.6 мг; *крышка*: титана диоксид (E171) 0,30/0,73/0,61 мг, бриллиантовый голубой FCF (E133)

0.005/0.056/0,010 мг, желатин q.s. до 15,2/q.s. до 24,4/q.s. до 30,4 мг.

## Лекарственная форма

Капсулы

## Описание

**Дозировка 50 мг:** твердые желатиновые капсулы №4 с непрозрачной крышкой светло-голубого цвета и корпусом белого цвета.

**Дозировка 100 мг:** твердые желатиновые капсулы №2 с непрозрачными крышкой темно-голубого цвета и корпусом белого цвета.

**Дозировка 150 мг:** твердые желатиновые капсулы №1 с непрозрачными крышкой и корпусом светло-голубого цвета.

## Действие

Противогрибковое средство

## Фармакодинамика

Флуконазол - синтетический противогрибковый препарат (антимикотик) из группы производных триазола, механизм действия которого связан с селективным ингибированием биосинтеза эргостерина, необходимого для образования клеточной мембраны грибов.

Проявляет активность *in vitro* и при клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (штаммы умеренно чувствительны), *Candida pararsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Активен *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого эффекта неизвестно: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermodii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*.

При введении внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных: при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом); *Cryptococcus neoformans* (включая внутрочерепные инфекции); *Microsporium spp.* и *Trichoptyton spp.* Установлена также активность препарата на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* (включая внутрочерепные инфекции), и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P-450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидных гормонов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов в крови и их реакцию на стимуляцию адренкортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин- добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу.

Резистентность к флуконазолу может развиваться в следующих случаях: при качественном или количественном изменении фермента ланостерил 14-а-деметилазы, являющегося мишенью для флуконазола, уменьшении доступа к этому ферменту флуконазола или комбинации этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к химическим соединениям из группы азолов (в том числе производных триазола, к которым относится флуконазол). Увеличение экспрессии гена ERG 11 приводит к образованию 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 за счет активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится основной посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающих транспортеров, кодируемых генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым анти-микотикам).

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 антимикотикам из группы азолов. Для тех штаммов грибов, для 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 его фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

## Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола при приеме внутрь сходна с фармакокинетикой при внутривенном (в/в) введении.

**Всасывание.** После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) превышает 90% концентрации флуконазола в плазме крови после в/в введения. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата при приеме внутрь. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) достигается через 0,5- 1,5 ч после приема флуконазола натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. При приеме рекомендуемой суточной дозы 1 раз в день равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) достигает 90% к 4-5-му дню лечения препаратом. Введение в 1-й день ударной дозы, в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет ускорить достижение  $C_{ss}$ , равной 90%, ко 2-му дню.

**Распределение.** Кажущийся объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками крови относительно низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во многие жидкости организма. Концентрация флуконазола в слюне, мокроте, грудном молоке, суставной жидкости и перитонеальной жидкости сходна с его концентрацией в плазме крови. Постоянные значения концентрации препарата в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. У пациентов с грибковым менингитом концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости составляет около 80% от его концентрации в плазме крови. В роговом слое эпидермиса, эпидермисе-дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации препарата, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое эпидермиса. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут концентрация флуконазола в этом слое кожи через 12 дней составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед концентрация флуконазола в роговом слое кожи на 7-й день составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтевых пластинах 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 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определялся в ногтевых пластинах.

**Метаболизм и выведение.** Флуконазол выводится в основном почками: примерно 80% введенной дозы обнаруживают в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Метаболиты препарата в крови не обнаружены. Длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз/сут или 1 раз/нед при других показаниях.

## Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полу-выведения (час)	Площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) (мкгч/мл)
9 мес-13 лет	Однократно - внутрь	25,0	94,7
9 мес-13 лет	2 мг/кг Однократно - внутрь	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	8 мг/кг Многократно - внутрь 3мг/кг	15,5	41,6

## 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 часа после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC -  $76,4 \pm 20,3$  мкг ч/мл, а средний период полувыведения - 46,2 часа. 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 неизменном виде (0-24 часа. 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми пациентами.

## Показания к применению

- Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:
  - Криптококкового менингита.
  - Кокцидиоидомикоза.
  - Инвазивного кандидоза.
  - Слизистого кандидоза, в т.ч. орофарингиального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кожно-слизистого кандидоза.
  - Хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно.
  - Вагинального кандидоза, острого или рецидивирующего, когда местная терапия не применима.

- Кандидозного баланита. когда местная терапия не применима.
- Дерматомикозов, в т.ч. дерматофитии стоп, дерматофитии туловища, паховой дерматофитии, разноцветного лишая и кожных кандидозов, когда показано системное лечение.
- Дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- Рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива.
- Рецидивов орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива.
- Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год).
- Для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластомами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

Флуконазол показан для применения у детей.

Флуконазол применяют для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального 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 веществам со сходным с флуконазолом азол-содержащим химическим строением;
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами");
- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4. такими как цизаприд, астемизол, амиодарон, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами");

- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью:

- Нарушение показателей 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).

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось.

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.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел "Фармакокинетика").

Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. 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/сутки). 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.

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.

## Применение у детей

### 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/сутки. 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/сутки в зависимости от тяжести заболевания.

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

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/сутки 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).

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата флуконазол в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

## Побочные действия

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: очень часто (?/10), часто (от ?/100 до <1/10), нечасто (от ? 1/1000 до <1/100), редко (от ?/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным). Переносимость препарата обычно хорошая.

В клинических и постмаркетинговых(\*) исследованиях флуконазола отмечены следующие побочные реакции:

*Со стороны нервной системы: часто* - головная боль; *нечасто* - головокружение\*, судороги\*. изменение вкуса\*, парестезия, бессонница, сонливость: *редко* - тремор.

*Со стороны пищеварительной системы: часто* - боль в животе, диарея, тошнота, рвота\*; *нечасто* - метеоризм, диспепсия\*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

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

*Со стороны кожных покровов: часто* - сыпь; *нечасто* - кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь; *редко* - эксфолиативные поражения кожи\*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица, алопеция\*.

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

*Со стороны иммунной системы\*:* анафилаксия (включая ангионевротический отек).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы\*:* *редко* - увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа "пируэт" (*torsade de pointes*) (см. раздел "Особые указания").

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто* - миалгия.

*Прочие: нечасто* - слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол-Тева и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел "Особые указания"), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

## **Взаимодействие**

Флуконазол является активным ингибитором изофермента CYP2C9 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций, пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с



ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: увеличение 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 амит- риптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства из группы производных 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 или инданедионовые антикоагулянты и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после прекращения одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов.

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

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 внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами, пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%,  $C_{max}$  на 25-32% и  $T_{1/2}$  на 25-50% благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

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

Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных

препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

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

**Циклоспорин:** у пациентов с трансплантированной почкой 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 контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

**Циклофосфамид:** при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

**Фентанил:** имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что 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. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT. "torsade de pointes") и, следовательно, внезапной остановки сердца. Одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:** при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин ) или изоферментом CYP2D6 (такими 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 концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

**Лозартан:** флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е- 3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотен- зин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):  $C_{\max}$  и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23% и 81% соответственно. Аналогично  $C_{\max}$  и AUC фармакологически активного изомера [8-(+)-ибупрофен] повышались на 15% и 82% соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг, и AUC целекоксиба увеличиваются на 68% и 134% соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться 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 уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола 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 перорального противозачаточного средства.

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.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита.

Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50%,  $C_{\text{max}}$  - на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием 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.

Производные сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме с производными сульфонилмочевины приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

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

Теofilлин: 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.

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

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности. что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

**Витамин А:** имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью транс-ретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

**Зидовудин:** при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

При применении ВИЧ-инфицированными пациентами зидовудина в дозе 200 мг каждые 8 часов в течение 7 дней в сочетании с флуконазолом в дозе 400 мг/сут или без него с интервалом в 21 день между двумя схемами, установлено значительное повышение AUC зидовудина (74%) при одновременном применении с флуконазолом. Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

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

**Ивакафтор:** при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисци-дозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (MI) 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.

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

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.

## Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

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. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

### Применение у взрослых

1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно применяют препарат в дозе 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта: при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сутки можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

2. При кокцидиоидомикозе может потребоваться применение препарата в дозе 200- 400 мг/сутки. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально, она может длиться до 2 лет и составляет 11-24 месяцев при кокцидиоидомикозе, 2-17 месяцев при паракокцидиоидомикозе, 1-16 месяцев при споротрихозе и 3-17 месяцев при гистоплазмозе.

3. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза - 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

4. Лечение кандидоза слизистой оболочки

- При орофарингеальном кандидозе насыщающая доза: 200-400 мг в первый день, последующая доза: 100-200 мг один раз в сутки в течение 7-21 дней. При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.

- При хроническом атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

- При кандидурии эффективная доза обычно составляет 200-400 мг/сутки при длительности лечения 7-21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.

- При хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют 50-100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести течения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.

- При кандидозе пищевода насыщающая доза 200-400 мг в первый день, последующая доза 100-200 мг в сутки. Курс лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.

- 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.

5. При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите флуконазол применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня - всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

## 6. Лечение дерматомикозов

- При инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия - до 6 недель.

- При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300-400 мг один раз в неделю в течение 1-3 недель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в день в течение 2-4 недель.

- При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.

7. 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<sup>3</sup>, 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/сутки. 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/сутки в зависимости от тяжести заболевания.

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

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/сутки 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).

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата флуконазол в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.



### Применение у пожилых людей

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

### Применение у больных с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменение дозы не требуется. У больных (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

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

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

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

### **Передозировка**

Имеются сообщения о передозировке флуконазола. В одном случае у 42-летнего больного, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение. Больной был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 часов.

В случае передозировки адекватный эффект может быть достигнут при симптоматическом лечении (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка).

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

### **Особые указания**

Сообщалось 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.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Больных, 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, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить.

Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами").

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

Применение кетоконазола может привести к развитию надпочечниковой недостаточности, реже подобный эффект может наблюдаться во время применения флуконазола.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 часа, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог.

### **Форма выпуска**

Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг.

Упаковка:

**Дозировка 50 мг:** по 7 капсул в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ; 1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

**Дозировка 100 мг:** по 7 капсул в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ; 1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке; по 10 капсул в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ; 1, 3, 6 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

**Дозировка 150 мг:** по 1 капсуле в блистеры из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ; 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту 100мг и 50мг, без рецепта 150мг

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Производитель и организация, принимающие претензии потребителей**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд Израиль