

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА

Просим Вас внимательно прочесть данную инструкцию до того, как Вы начнете принимать лекарство. Она содержит важную для Вас информацию.

Сохраните эту инструкцию с информацией по применению, так как позднее Вам может потребоваться прочитать её еще раз.

Для получения любой дополнительной информации или совета, пожалуйста, обратитесь к Вашему врачу или фармацевту.

Ваш врач выписал данный лекарственный препарат Вам лично. Вы не должны передавать его другим лицам. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания схожи с Вашими.

Торговое название препарата: ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА

Действующее вещество (МНН): флуконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

активное вещество: флуконазол - 150 мг.

вспомогательные вещества: сахар молочный, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, крахмал картофельный, натрия крахмала гликолят.

Описание: твердые желатиновые, непрозрачные, белые капсулы №2.

Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

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 клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

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

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продemonстрирована 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 *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 подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг в сутки 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 в сутки 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 развиваться 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

Всасывание

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. 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.

Распределение

90% равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии при приеме 1 раз в сутки. Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа.

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 крови – низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые биологические 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 1 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 1 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 1 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.

Метаболизм и выведение

Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз в сутки или 1 раз в неделю – при других показаниях.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыведения, час	Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), мкг/ч/мл
9 мес – 13 лет	Однократно внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес – 13 лет	Однократно внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Многokrатно внутрь 3 мг/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 ч 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 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 неизменном виде (0–24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов следует снизить дозу флуконазола. Флуконазол выводится путем гемодиализа и в меньшей степени путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Показания к применению

- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в том числе у больных с нормальным иммунным статусом и больных СПИДом, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом;
- генерализованный кандидоз, включая кандидемия, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в том числе, у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии и

- получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;
- кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в том числе у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом;
 - генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
 - профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;
 - микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикоз и кожные кандидозные инфекции;
 - глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Информация о правильном применении

Способ применения и дозы

Всегда применяйте ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА точно в соответствии с рекомендацией Вашего лечащего врача. Если Вы в чем-либо не уверены, спросите у Вашего врача или фармацевта.

Капсулы для приема внутрь.

Препарат принимают целиком, не разжевывая и не вскрывая капсулу, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

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 препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА предназначена для однократного применения и зависит от характера и тяжести грибковой инфекции.

Применение у взрослых

Криптококкоз, криптококковый менингит

В первый день принимают 400 мг. Затем поддерживающая доза составляет 200-400 мг. 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 в течение неограниченного времени.

Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта.

Кокцидиоидомикоз

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг в сутки.

Инвазивные кандидозы

Ударная доза 800 мг в первый день. Поддерживающая доза - 400 мг в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после

первых отрицательных результатов посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых

Кандидоз ротоглотки: ударная доза 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидоз пищевода: ударная доза 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидурия: рекомендованная доза составляет 200-400 мг в сутки в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения может быть увеличена.

Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг в сутки в течение 14 дней.

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50-100 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

Предупреждение рецидива кандидоза слизистых у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития

Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения не ограничена для пациентов с угнетенным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией

Рекомендованная дозировка составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения количества нейтрофилов более $1000/\text{мм}^3$.

Генитальные кандидозы

Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.

Лечение и профилактика рецидивирующих влагалищных кандидозов (4 или более рецидивов заболевания в год): рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Дерматомикозы

Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может занять до 6 недель.

Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2-4 недель.

Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя не вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависит от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций, форма ногтя иногда остается измененной.

При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг в сутки. Терапия может длиться до 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет 11-24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес – при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес – при споротрихозе и 3-17 мес – при гистоплазмозе.

Применение у детей

Данная лекарственная форма предназначена для применения у детей старше 4х лет. Суточная доза для детей зависит от массы тела и пубертатного развития. Рекомендуемая

доза составляет 3 или 6 мг/кг/сут. Препарат предназначен для приёма 1 раз в сутки. Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг. Продолжительность лечения зависит от клинического и микологического ответа.

Дети в возрасте от 12 лет

Если требуется применение препарата подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых. Применение доз 100 или 200 или 400 мг взрослым и доз 3 или 6 или 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции. Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены.

Дети в возрасте от 4 до 11 лет

Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг в сутки, поддерживающая доза — 3 мг/кг в сутки.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза препарата составляет 6–12 мг/кг в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза препарата составляет 6 мг/кг в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3–12 мг/кг в сутки в зависимости от выраженности и длительности индуцированной нейтропении.

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА 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 пациентов

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 пациентов с почечной недостаточностью

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 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 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.

Побочные действия

Как и любой лекарственный препарат, ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА может вызвать побочные реакции, хотя они проявляются не у каждого.

Переносимость препарата обычно очень хорошая. В отдельных случаях возможны следующие побочные реакции:

- со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость, тремор;
- со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта;

- со стороны гепатобилиарной системы: гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, повышение концентрации билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы /АлАТ/ и аспартатаминотрансферазы /АсАТ), щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение;
- со стороны кожных покровов: сыпь, алоpecia, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)
- со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения;
- со стороны иммунной системы: анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд);
- со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (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, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом 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. Если у Вас отмечаются любые другие побочные реакции, не описанные в этой инструкции, пожалуйста, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Информация, необходимая до начала применения лекарственного средства

Противопоказания

Не применяйте ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и более (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы;
- детский возраст до 4 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 в сутки;
- потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).
- беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия

Пожалуйста, сообщите лечащему врачу или фармацевту о том, что Вы принимаете или недавно принимали какие-либо другие препараты, даже если они отпускаются без рецепта.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд

При одновременном применении возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ.

Терфенадин

При одновременном применении возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг в сутки увеличение интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг в сутки и более с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг в сутки в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол

Одновременное применение с препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes).

Пимозид

Несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes).

Хинидин

Несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes).

Эритромицин

Одновременное применение потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT (torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти).

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

Препараты, влияющие на флуконазол

Гидрохлоротиазид

Многочисленное одновременное применение приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин

Одновременное применение приводит к снижению AUC на 25% и длительности периода полувыведения флуконазола на 20%. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 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 препарата. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин

При одновременном применении увеличивается эффект амитриптилина и нортриптилина. 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.

Кумариновые антикоагулянты (варфарин)

При одновременном применении повышается 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 и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

Бензодиазепины (короткого действия)

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 оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} – на 25-50% и период полувыведения на 25-50% благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин

Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию препарата на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от показателя концентрация/эффект.

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин)

Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

Невирапин

Совместный прием 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.

Циклоспорин

У пациентов с трансплантированной почкой, применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг в сутки 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 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. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментами CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как, флувастатин)

При одновременном применении необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинин киназы 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 ангиотензин II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон

Флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23% и 81%, соответственно. Аналогично $C_{\max}$ 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 в сутки и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ 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 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 перорального противозачаточного средства.

Фенитоин

Одновременное применение 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 преднизон и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин

Одновременное применение 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

При одновременном применении AUC повышается приблизительно на 50%, C_{max} – на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус

При одновременном применении повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма препарата через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от показателя концентрация/эффект.

Препараты сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид).

При одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины. 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 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 внутрь 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

При одновременном применении увеличивается экспозиция препарата. 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 трансретиноевой 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 в сутки в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

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.

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.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрации ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удастся избежать, необходимо на период применения ингибитора уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки (2 капсулы) и обеспечить тщательный клинический мониторинг.

Феназон (Антипирин)

Одновременное применение с флуконазолом в дозе 50 мг не влияет на метаболизм препарата.

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

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

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 поражения кожи, 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 или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной экссудативной эритемы.

Проконсультируйтесь с врачом перед применением препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА если у вас когда-либо развилась сильная кожная сыпь или шелушение кожи, волдыри и/или язвы во рту после приема флуконазола.

При применении флуконазола сообщалось о развитии серьезных кожных реакций, включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). При проявлении хотя бы одного из этих симптомов следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

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 больных с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

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 ч, но для их полного исчезновения иногда

требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Если Вы обнаружили, что беременны во время применения препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА, немедленно сообщите об этом Вашему врачу, так как только он может решить вопрос о необходимости продолжения лечения.

В период беременности и лактации применение препарата возможно только по показанию и только под строгим контролем лечащего врача.

Флуконазол, применяемый в течение I триместра беременности может увеличиться риск выкидыша. Применение препарата в течение I триместра в низких дозах может незначительно увеличить риск рождения ребенка с врожденными дефектами костей и/или мышц.

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получавших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг, введенную в первом триместре, не показывают увеличения общего риска пороков развития плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании воздействие перорального флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышенным риском развития пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивное лечение дозы ≤ 450 мг по сравнению с женщинами, получавшими топические азолы, и примерно в 4 дополнительных случаях на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05 - 1,58) для 150 мг перорального флуконазола и 1,98 (95% ДИ 1,23-3,17) для доз более 450 мг флуконазола.

Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции.

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

Применение в педиатрии

Противопоказано применение у детей в возрасте до 4 лет (для данной лекарственной формы).

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными

средствами или другими механизмами. Исследования влияния флуконазола на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами не проводились. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог во время применения препарата. При развитии подобных симптомов не рекомендуется управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Передозировка

При приеме более высокой дозы, чем Вам назначено, немедленно обратитесь за помощью к врачу!

Симптомы: Имеются сообщения о передозировке флуконазолом, после чего появились галлюцинации и параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка). Флуконазол выводится в основном через почки, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Форма выпуска

По 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15°C до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Производитель:

Наименование и адрес организации принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства:

ООО «NIKA PHARM»,

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 7- проезд ул. Сайрам, дом 48-А.

Тел: +998 78 150 86 68; факс: +998 78 150 84 48.

www.nikapharm.uz