

УТВЕРЖДЕНА
приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «___» _____ 201__ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

КАНДИФИКС

Торговое название

Кандификс

Международное непатентованное название

Флуконазол

Лекарственная форма

Капсулы 150 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество - флуконазол 150 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремний диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат,

состав оболочки: титана диоксид (E171), желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0 с белой непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом. Содержимое капсул гомогенный порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для системного применения.

Производные триазола. Флуконазол.

Код АТХ J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Флуконазол хорошо всасывается после приема внутрь, а концентрации препарата в плазме крови (и системная биодоступность) превышают 90% концентраций, достигаемых при внутривенном введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при приеме

внутри. После приема дозы препарата натощак максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1,5 часа. Плазменная концентрация препарата пропорциональна дозе. Равновесная 90% концентрация флуконазола в плазме крови достигается в течение 4-5 дней при многократном приеме суточной дозы препарата. Применение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь уровень, соответствующий 90% равновесной концентрации, ко второму дню.

Распределение

Кажущийся объем распределения приближается к общему содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11–12%). Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Концентрация флуконазола в слюне и мокроте аналогична концентрации препарата в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом, концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости достигает примерно 80% концентрации в плазме крови. Высокие концентрации флуконазола в коже, которые превышают сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и в эккринных потовых железах. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг один раз в сутки, концентрация флуконазола после 12 дневного лечения, составила 73 мкг/г; через 7 дней после прекращения лечения, концентрация составила только 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг один раз в неделю, концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день лечения, составила 23,4 мкг/г, а через 7 дней после применения следующей дозы, она все еще составляла 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составила 4,05 мкг/г у здоровых пациентов и 1,8 мкг/г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется лишь в незначительной степени. При введении радиоактивной дозы, лишь 11% экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выведение

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Препарат в основном выводится с мочой, около 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде препарата. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не выявлены.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови позволяет принимать препарат однократно при вагинальном кандидозе, и один раз в неделю при других показаниях.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому необходимо снизить дозу. Флуконазол

удаляется путем гемодиализа, и в меньшей степени, путем перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа, снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

Фармакокинетическое исследование проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, при однократном приеме 50 мг флуконазола внутрь. Десять из числа пациентов одновременно получали диуретики. C_{\max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась на протяжении 1,3 ч после применения дозы. Средняя AUC составляла $76,4 \pm 20,3$ мкг.ч/мл, средний период полувыведения в конечной фазе составил 46,2 часов. Значения фармакокинетических параметров были выше аналогичных значений, отмечаемых у молодых здоровых добровольцев мужского пола. Одновременный прием диуретиков не оказывал существенного влияния на площадь под фармакокинетической кривой и максимальную концентрацию флуконазола в плазме крови. Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент лекарственного средства, выведенного с мочой в неизмененном виде (0- 24 ч, 22%), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пациентов пожилого возраста, как правило, были ниже, чем у молодых добровольцев. Поэтому изменения в фармакокинетике флуконазола у пациентов пожилого возраста, очевидно, связаны с пониженной функцией почек, что является характерным для данной группы пациентов.

Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол - противогрибковое средство класса триазолов. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол деметилирования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Накопление 14 альфа-метил стеролов коррелирует с дальнейшей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол показал наличие большей селективности к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в день на протяжении 28 дней не показало влияния на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или на концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозах 200–400 мг в день не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследование взаимодействия с антипирином показывает, что применение 50 мг флуконазола в однократной или многократной дозах не влияет на метаболизм антипирина.

Механизм развития резистентности

У грибов рода *Candida* обнаружен ряд защитных механизмов против воздействия антимикотиков группы азолов. Для штаммов, выработавших один или несколько таких механизмов резистентности, минимальная ингибирующая

концентрация (МИК) флуконазола повышена, что негативно сказывается на эффективности препарата в исследованиях *in vivo* и в клинических исследованиях.

Чувствительность in vitro

В условиях *in vitro* флуконазол демонстрирует противогрибковую активность относительно наиболее распространенных видов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Вид *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как вид *C. krusei* является резистентным к флуконазолу.

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

Были зарегистрированы случаи развития суперинфекций, вызываемых грибами рода *Candida* помимо *C. albicans*, которые часто по своей природе являются нечувствительными к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В таких случаях требуется применение альтернативной антигрибковой терапии.

Кандификс проявляет активность при инфекциях, вызванных:

- *Candida* spp., включая генерализованный кандидоз
- *Cryptococcus neoformans*, включая внутричерепные инфекции
- *Microsporum* spp.
- *Trichophyton* spp.
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Coccidioides immitis*
- *Histoplasma capsulatum*

Кандификс обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома Р - 450.

Показания к применению

- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в т.ч. у больных с нормальным иммунным ответом 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 кандидемию, 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 бронхо-легочные 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, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Способ применения и дозы

Капсулы внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

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

Суточная доза Кандификса зависит от характера и тяжести грибковой инфекции.

Применение у взрослых

1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно назначают 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.

Рекомендуемая дозировка Кандификса для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом 200 мг/сут.

2. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза обычно составляет 400 мг в первый день, затем по 200 мг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта доза может быть увеличена до 400 мг/сут.

Длительность терапии зависит от клинического и микологического эффекта.

3. При орофарингеальном кандидозе в первый день препарат обычно назначают по 200 мг, затем продолжают по 100 мг один раз в сутки. Лечение продолжают в течение 2 недель, чтобы снизить вероятность рецидива.

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

При других кандидозных инфекциях слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза, см. ниже), например, эзофагите, неинвазивных бронхо-легочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи, эффективная доза обычно составляет 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней.

Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии Кандификс может быть назначен по 150 мг один раз в неделю.

4. При вагинальном кандидозе Кандификс назначают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для профилактики вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг один раз в месяц. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес.

При кандидозном баланите Кандификс назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

5. Для профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями рекомендуемая доза Кандификса составляет 50-400 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.

6. При микозах кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в сутки. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель).

При отрубевидном лишае рекомендуемая доза составляет 300 мг один раз в неделю в течение 2 недель; некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как для некоторых больных оказывается достаточно однократного приема 300-400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в сутки в течение 2-4 недель.

При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до полного появления здоровой ногтевой пластинки. Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 мес. и 6-12 мес. 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. При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут. Длительность терапии определяют индивидуально.

Применение у пожилых людей:

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в обычной дозе.

Применение у больных с почечной недостаточностью:

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У больных 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

Применение у больных с печеночной недостаточностью:

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

Побочные действия

Все побочные эффекты перечислены в соответствии с частотой возникновения: *часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).*

Часто

- головная боль
- боль в животе, диарея, тошнота, рвота
- увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови

- сыпь

Нечасто

- анемия
- пониженный аппетит
- бессонница, сонливость
- судороги, головокружение, парестезия, изменение вкуса
- вертиго
- диспепсия, метеоризм, сухость во рту
- холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина
- зуд, лекарственная сыпь (включая стойкую медикаментозную сыпь), крапивница, повышенное потоотделение
- миалгия
- усталость, недомогание, слабость, повышение температуры тела

Редко

- агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анафилаксия, ангионевротический отек
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия
- тремор

- двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, удлинение интервала *QT*
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярные повреждения
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, отек лица, алопеция

Противопоказания

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения Кандификса в дозе 400 мг/сут и более
- одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся через цитохром Р - 450 CYP3A4, такие как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, эритромицин
- больные с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактозной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

С осторожностью

Нарушение показателей функции печени на фоне применения флуконазола; 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).

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение следующих лекарственных препаратов противопоказано:

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда 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. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

Терфенадин: так как при совместном применении терфенадина и производных азолов отмечались тяжелые нарушения ритма, которые сопровождались удлинением интервала QT, проводили испытание совместного действия

терфенадина и флуконазола. В одном испытании, с применением флуконазола в дозе по 200 мг не доказали удлинение интервала QT. В другом испытании, в котором флуконазол применяли в дозе по 400 и 800 мг, доказали, что флуконазол в дозе по 400 мг и выше достоверно увеличивает концентрацию одновременно примененного терфенадина в плазме крови. Противопоказано применять терфенадин совместно с флуконазолом в дозе по 400 мг и выше. При совместном применении терфенадина с флуконазолом в дозе ниже 400 мг, необходимо строго контролировать больного.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими 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). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что исследования in vitro или in vivo не проводились, совместный прием флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. Повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, развитию torsade de pointes. Совместный прием флуконазола и пимозида противопоказан.

Хинидин: несмотря на то, что исследования in vitro и in vivo не проводились, совместный прием флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма хинидина. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и редкими случаями развития torsades de pointes. Совместный прием флуконазола с хинидином противопоказан.

Эритромицин: совместный прием флуконазола и эритромицина может увеличивать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsades de pointes) и, следовательно, внезапной коронарной смерти. Совместный прием флуконазола и эритромицина противопоказан.

Одновременное применение следующих лекарственных препаратов не рекомендуется:

Галофантрин: Флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию галофантрина из-за ингибирующего действия на фермент CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина увеличивает потенциальный риск кардиотоксичности (удлиненный интервал QT, многоформная желудочковая пароксизмальная тахикардия) и, как следствие, внезапной сердечной смерти. Следует избегать данной комбинации.

Одновременное применение следующих лекарственных препаратов требует осторожности и коррекции их дозы:

Препараты, влияющие на метаболизм флуконазола:

Рифампицин: одновременное применение Флуконазола и рифампицина приводит к снижению значений AUC на 25 % и сокращению периода

полувыведения флуконазола на 20 %. Пациентам, которые совместно принимают рифампицин, следует увеличить дозу флуконазола.

Исследования взаимодействия показали, что пероральный прием флуконазола вместе с едой, циметидином, антацидами или последующим тотальным облучением организма при пересадке костного мозга не приводит к клинически значимому ухудшению абсорбции флуконазола.

Действие флуконазола на метаболизм других препаратов:

Флуконазол в значительной степени блокирует действие изофермента цитохрома P450, CYP 2C9 и в меньшей степени CYP 3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19.

Из-за этого, кроме перечисленных интеракций может наблюдаться увеличение концентрации в плазме крови других лекарств, которые метаболизируются ферментами CYP 2C9 или CYP 3A4 (например: алкалоиды спорыньи, хинидин), при совместном применении их с флуконазолом. Из-за этого, необходимо с осторожностью применять эти препараты совместно, и необходимо наблюдать за больным.

Ингибирующее ферменты действие флуконазола может наблюдаться еще в течение 4-5 дней после прерывания курса терапии, из-за длительного периода полусуществования флуконазола.

Алфентанил: в ходе одновременного применения Флуконазола (400 мг) и внутривенно алфентанила (20 мкг/кг) у здоровых добровольцев значение AUC₁₀ алфентанила повышается в 2 раза, возможно, из-за ингибирования фермента CYP3A4. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы алфентанила.-

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина: 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин могут быть измерены в начале комбинированной терапии и через неделю. Дозы амитриптилина/нортриптилина должны быть скорректированы при необходимости.

Амфотерицин В: одновременное применение Флуконазола и амфотерицина В показывает следующие результаты: слабый аддитивный противогрибковый эффект при системных инфекциях, вызванных *C. albicans*, никакого взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение этого неизвестно

Антикоагулянты: Как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном приеме флуконазола и варфарина сообщалось о развитии кровотечений (гематомы, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в сочетании с увеличением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечали двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина посредством CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового ряда. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины (короткого времени действия) (субстрат фермента CYP 3A4), например мидазолам, триазолам: после перорального приема мидазолама Флуконазол приводит к существенному повышению концентраций мидазолама и психомоторным эффектам. Одновременный пероральный прием Флуконазола 200 мг и мидазолама 7,5 мг приводит к повышению значения AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза. Ежедневный пероральный прием Флуконазола 200 мг в сочетании с триазоламом 0,25 мг приводит к повышению значения AUC и периода полувыведения мидазолама в 4,4 и 2,3 раза. При одновременном применении Флуконазола и триазолама наблюдается усиление и продление действия триазолама. В случае необходимости сопутствующего лечения бензодиазепином пациентов, которые принимают Флуконазол, следует уменьшить дозу бензодиазепина и вести соответствующее наблюдение пациентов.

Карбамазепин: флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и повышает концентрацию последнего в сыворотке на 30%. Существует риск развития карбамазепиновой токсичности. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от измерений концентрации/ эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов (антагонист кальция) (субстрат фермента CYP 3A4): некоторые антагонисты кальция, производные дигидропиридинов (нифедипин, израпидин, верапамил, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP 3A4. Флуконазол может значительно повышать системное воздействие антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется частый контроль побочных действий препаратов.

Целекоксиб: в одном клиническом испытании, при совместном применении 200 мг целекоксиба и 200 мг флуконазола отмечали увеличение максимальной концентрации на 68% и увеличение площади под кривой целекоксиба на 134 %. Это взаимодействие отмечалось из-за блокировки действия фермента CYP 2C9 и таким образом, уменьшением расщепления целекоксиба. При совместном применении этих препаратов дозу целекоксиба необходимо снизить на 50 %.

Циклофосфамид: комбинированная терапия циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровней билирубина и креатинина в сыворотке крови. Комбинация может быть использована до того, как появится риск увеличения уровней билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: был зарегистрирован один фатальный случай вероятного взаимодействия фентанила и флуконазола. Кроме того, в рандомизированном перекрестном исследовании с двенадцатью здоровыми добровольцами было продемонстрировано, что флуконазол существенно замедлял элиминацию фентанила. Повышенные концентрации фентанила могут привести к дыхательной недостаточности, поэтому следует вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет возможного риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил - кофермента A - редуктазы (ГМГ – КоА - редуктазы): увеличивается риск развития миопатии и острого некроза

скелетных мышц (рабдомиолиз), когда Флуконазол назначают одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются через CYP3A4, такие как аторвастатин и симвастатин, или через CYP2C9, такие как флувастатин. При необходимости сопутствующей терапии, пациент должен наблюдаться у врача на появление симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также должен проводиться контроль уровня креатинкиназы. Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить, если наблюдается значительное повышение уровня креатинкиназы, или если диагностирована или подозревается развитие миопатии или рабдомиолиза.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию и значение AUC циклоспорина. При одновременном лечении Флуконазолом (в дозе 200 мг в сутки) и циклоспорином (в дозе 2,7 мг/кг в сутки) наблюдалось повышение значения AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эту комбинацию препаратов можно использовать, снизив дозу циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: флуконазол может увеличивать концентрации эверолимуса в сыворотке крови из-за ингибирования фермента CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол увеличивает плазменную концентрацию сиролимуса, предположительно, путем ингибирования метаболизма сиролимуса посредством CYP3A4 и Р-гликопротеина. Эта комбинация может использоваться при коррекции дозы сиролимуса в зависимости от эффекта и показателей концентрации.

Такролимус: флуконазол может увеличивать концентрации такролимуса в сыворотке крови при пероральном применении до 5 раз по причине ингибирования метаболизма такролимуса вследствие ингибирования фермента CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса существенных фармакокинетических изменений не наблюдалось. Повышение уровней такролимуса приводило к развитию нефротоксичности. Дозу такролимуса при пероральном применении следует уменьшать в зависимости от его концентрации.

Лозартан: флуконазол ингибирует метаболизм лозартана к его активному метаболиту (Е - 3174), который отвечает за большую часть антагонизма рецепторов ангиотензина II, который происходит во время лечения лозартаном. Пациенты должны постоянно контролировать артериальное давление.

Метадон: флуконазол может увеличивать сывороточную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): C_{max} и AUC флурбипрофена при одновременном назначении с флуконазолом увеличивались на 23% и 81% соответственно. Подобным образом C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] увеличивались на 15% и 82% соответственно, когда флуконазол назначался одновременно с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

Хотя специальных исследований не проводилось, флуконазол может увеличивать системные эффекты других НПВС, метаболизирующихся при

участии CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется тщательный мониторинг побочных реакций и токсических явлений, связанных с НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин: флуконазол ингибирует печеночный метаболизм фенитоина. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к повышению значений AUC_{24} фенитоина на 75 % и C_{min} на 128 %. При одновременном применении должны проверяться уровни концентрации фенитоина в сыворотке крови, чтобы избежать проявлений токсичности фенитоина.

Преднизон: был зафиксирован случай, когда у пациента после трансплантации печени, получавшего лечение преднизоном, после прекращения трехмесячной терапии флуконазолом развилась острая недостаточность коры надпочечников. Предполагается, что отмена флуконазола привела к увеличению активности фермента CYP3A4, что в свою очередь вызвало усиление метаболизма преднизона. Пациентов, получающих длительно лечение Флуконазолом и преднизоном, следует наблюдать на предмет развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин: одновременное применение с флуконазолом приводит к повышению величины AUC рифабутина в сыворотке крови до 80 %. Сообщалось о случаях развития увеита у пациентов, которым одновременно назначали флуконазол и рифабутин. Необходим тщательный контроль состояния пациентов на симптомы проявления токсичности рифабутина, получающих рифабутин и Флуконазол одновременно.

Саквинавир: вследствие ингибирования метаболизма саквинавира в печени посредством влияния на CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина, флуконазол повышает AUC саквинавира приблизительно на 50%, C_{max} саквинавира приблизительно на 55% и снижает его клиренс приблизительно на 50%. Может понадобиться коррекция дозировки саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол удлиняет период полувыведения из плазмы крови при одновременном приеме пероральных препаратов сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). Рекомендуется частый контроль глюкозы крови и соответствующее уменьшение дозы сульфонилмочевины.

Теofilлин: прием флуконазола по 200 мг в течение 14 дней приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина на 18 %. Необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих флуконазол и теофиллин в высоких дозах, или пациентов с повышенным риском токсического действия теофиллина, с целью своевременного выявления симптомов передозировки теофиллина; при их появлении терапию следует изменить соответствующим образом.

Алкалоиды барвинка: флуконазол может повысить плазменные уровни алкалоида барвинка (например, винкристина и винбластина) и привести к нейротоксичности, из-за ингибирующего действия на CYP3A4.

Витамин А: в описании одного клинического случая пациента, который проходил комбинированную терапию полностью транс - ретиноевой кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, было зафиксировано развитие нежелательных эффектов со стороны ЦНС в виде доброкачественной внутричерепной гипертензии, которая исчезла после отмены приема Флуконазола. Эту комбинацию можно использовать, но пациентов следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов, связанных с ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение перорального вориконазола (400 мг каждые 12 часов в 1-ый день, затем 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и перорального Флуконазола (400 мг в 1 - ый день, затем 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к увеличению концентрации и AUC вориконазола в среднем на 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %), соответственно. Снижение дозы и/или частоты введения вориконазола и флуконазола, которое может исключить данное действие, не установлены. При введении вориконазола последовательно, после флуконазола, рекомендуется контролировать нежелательные явления, связанные с действием вориконазола.

Зидовудин: флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, из - за приблизительно 45 % снижения клиренса зидовудина при пероральном приеме. Период полувыведения зидовудина удлинится приблизительно на 128 % после комбинированной терапии с флуконазолом. Пациенты, получающие эту комбинацию должны наблюдаться с целью выявления побочных реакций, связанных с приемом зидовудина. Может потребоваться уменьшение дозы зидовудина.

Азитромицин: в открытом рандомизированном трехстороннем перекрестном исследовании 18 здоровых добровольцев производилась оценка влияния азитромицина при однократном приеме внутрь в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при однократном приеме в дозе 800 мг, а также оценка влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Значимого фармакинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином обнаружено не было.

Пероральные контрацептивные средства: при исследовании здоровых женщин 50 мг флуконазола не влияло на уровень действующих веществ, пероральных комбинированных, контрацептивных средств. 200 мг флуконазола увеличивал площадь под кривой концентрации-времени (AUC) этинилэстрадиола и левоноргестрела на 40 и 24 %, соответственно. На основании полученных результатов можно предположить, что многократное введение флуконазола на данных дозовых уровнях с очень малой вероятностью может повлиять на комбинированные пероральные контрацептивы..

Особые указания

Мочевыделительная система: у пациентов с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью.

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

Пациентов, у которых при применении флуконазола отмечают отклонения результатов функциональных проб печени, следует тщательно наблюдать относительно развития более тяжелого поражения печени.

Пациент должен быть проинформирован о наводящих симптомах серьезного воздействия на печень (в частности, об астении, отсутствии аппетита, постоянной тошноте, рвоте и желтухе). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система: некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала *QT* на электрокардиограмме.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала *QT* и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались тяжелобольных пациентов с серьезными факторами риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал *QT*.

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал *QTc* и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

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

Дерматологические реакции: при применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, возможно, ассоциированные с применением флуконазола, дальнейший прием препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией возникают высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или мультиформной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность: в редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром Р450: флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Терфенадин: следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки.

Вспомогательные вещества: Капсулы содержат лактозу моногидрат. Пациентам с редкой врожденной проблемой непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не рекомендуется.

Беременность и период лактации: данные, полученные при разовом или повторном применении флуконазола в обычных дозах (≤ 200 мг/сут) у нескольких сотен беременных в течение I триместра беременности, не продемонстрировали нежелательного влияния на плод. Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брадикардию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг/сут) в течение 3 месяцев или более для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или длительными курсами в период беременности, за исключением лечения инфекций, угрожающих жизни.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает более низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 200 мг или меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или в высоких дозах.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или пользовании техникой, поскольку могут возникнуть головокружение или судороги.

Передозировка

Существуют сообщения о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

Флуконазол в значительной степени выводится с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3-4 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Форма выпуска и упаковка

По 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в картонную пачку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ARAFARMA GROUP S.A., Испания

Адрес местонахождения:

С/Фрей Габриель де Сан Антонио 6-10

19180 Марчамало - Гвадалахара

Испания

Владелец регистрационного удостоверения

ARAFARMA GROUP S.A., Испания

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «EL company (ЕЛ компани)»

г. Алматы, ул.Масанчи, 98а, оф.41

тел.(727)292-26-30

факс (727) 292-26-37