ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ФЛУАСК

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: ФЛУАСК
Действующее вещество (МНН): флуконазол
Лекарственная форма: капсулы
Состав:
одна капсула содержит:
- *активное вещество:* флуконазол - 50 мг, 100 мг, 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: Противомикробные препараты системного действия. Противогрибковые препараты системного действия. Производные триазола. Флуконазол.
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 lusitaniae*.
При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum* spp. и *Trychophyton* spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces 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 Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28

дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

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

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

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

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

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

Чувствительность in vitro

C. glabrata проявляет пониженную восприимчивость к флуконазолу, а штаммы C. krusei и C. auris устойчивы к флуконазолу**.**

Механизмы устойчивости

Сообщалось о суперинфекции штаммами Candida, отличными от C. albicans, которые часто проявляют сниженную восприимчивость (C. glabrata) или устойчивость к флуконазолу (например, C. krusei, C. auris). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

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

Девяносто процентов равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один 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 жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций в плазме крови.
В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г.
Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.
Метаболизм и выведение
Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.
Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один 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	Многократно 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±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/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания к применению

- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в том числе 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 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 ФЛУАСК 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.

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 препарата ФЛУАСК зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При вагинальном кандидозе в большинстве случаев эффективен однократный прием препарата. 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 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. Для профилактики рецидива криптококкового менинигита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию препаратом Флуаск в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.
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 клинической эффективности.
3. При орофарингеальном кандидозе препарат обычно применяют по 50-100 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней. При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При 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 других кандидозных инфекциях слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза, см. ниже), например, эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек и т.д., 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 флуконазолом можно применять по 150 мг один раз в неделю.
4. При вагинальном кандидозе флуконазол применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг один раз в неделю. Длительность противорецидивной терапии определяется индивидуально, и, как правило, составляет 6 мес. Применение однократной дозы детям от 3 до 18 лет и пациентам старше 60 лет без предписания врача не рекомендуется.
При баланите, вызванном *Candida* spp., флуконазол применяют однократно в дозе 150 мг внутрь.
5. Для профилактики кандидоза у больных со злокачественными опухолями рекомендуемая доза препарата ФЛУАСК 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. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в $мм^3$, лечение продолжают еще 7 дней.
6. При инфекциях кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и при кандидозных инфекциях, 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 замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). 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. 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

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 препарата Флуаск составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.
Для лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.
Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом рекомендованная доза препарата ФЛУАСК составляет 6 мг/кг/сут.
Для профилактики грибковых инфекций у больных с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для больных с почечной недостаточностью).
При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата Флуаск 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 больных

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 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, ФЛУАСК 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:* головокружение, судороги, парестезия, бессонница, сонливость, тремор, вертиго;
- *со стороны пищеварительной системы:* 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, алопеция, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь, включая фиксированную лекарственную сыпь, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), алопеция;
- *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» (torsa de depointes) (см. раздел «Особые указания»);
- *со стороны обмена веществ:* повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия;
- *со стороны опорно-двигательного аппарата:* миалгия;

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 ФЛУАСК 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/сут 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 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).

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.

Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором CYP2C19. Пациенты, получающие лечение препаратом ФЛУАСК, которые также одновременно применяют препарат с узким терапевтическим окном, метаболизирующимся посредством CYP2C9 и CYP3A4, должны наблюдаться на предмет побочных реакций, связанных с одновременно принимаемыми препаратами. В дополнение к наблюдаемым/задокументированным взаимодействиям, указанным ниже, существует риск повышения концентрации в плазме других соединений, метаболизирующихся посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, принимаемых совместно с флуконазолом. Поэтому следует проявлять осторожность при использовании этих комбинаций, а за пациентами следует тщательно наблюдать. Ингибирующий эффект флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 дней после прекращения лечения из-за длительного периода полувыведения флуконазола. Наблюдались клинически или потенциально значимые лекарственные взаимодействия между препаратом ФЛУАСК и следующими агентами/классами, которые более подробно описаны ниже:

Аброцитиниб

Исследования лекарственного взаимодействия показывают, что при совместном приеме с флуконазолом (сильный ингибитор CYP2C19; умеренный ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) системное воздействие аброцитиниба и его активных метаболитов увеличивалось. Избегайте одновременного применения аброцитиниба с препаратом ФЛУАСК. Дополнительные сведения см. в информации по назначению аброцитиниба.

Альфентанил

Исследование наблюдало снижение клиренса и объема распределения, а также удлинение t'/г альфентанила после сопутствующего лечения флуконазолом. Возможный механизм действия — ингибирование CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться корректировка дозировки альфентанила.

Амиодарон

Одновременное применение флуконазола с амиодароном может увеличить удлинение интервала QT. Следует соблюдать осторожность, если необходимо одновременное применение флуконазола и амиодарона, особенно с высокими дозами флуконазола (800 мг).

Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Содержание 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. Дозировку амитриптилина/нортриптилина следует скорректировать, если необходимо.

Амфотерицин

В Одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным интактным и иммуносупрессированным мышам показало следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *Candida albicans.* отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Ciyplococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus.* Клиническая значимость результатов, полученных в этих исследованиях, неизвестна.

Азитромицин

Открытое рандомизированное трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев оценило влияние однократной пероральной дозы азитромицина 1200 мг на фармакокинетику флуконазола 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Не было никакого значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Блокаторы кальциевых каналов

Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются CYP3A4. Флуконазол может увеличивать системное воздействие антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется частый мониторинг побочных эффектов.

Карбамазепин

Флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина, и было отмечено увеличение сывороточного карбамазепина на 30%. Существует риск развития токсичности карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозировки карбамазепина в зависимости от измерений концентрации/эффекта.

Целекоксиб

Во время сопутствующего лечения флуконазолом (200 мг в день) и целекоксибом (200 мг) Стах и AUC целекоксиба увеличились на 68% и 134% соответственно. При сочетании с флуконазолом может потребоваться половина дозы целекоксиба.

Антикоагулянты кумаринового ряда

Протромбиновое время может быть увеличено у пациентов, принимающих одновременно ФЛУАСК и антикоагулянты кумаринового ряда. В постмаркетинговом опыте, как и в случае с другими азольными противогрибковыми препаратами, сообщалось о случаях кровотечения (синяки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена) в связи с увеличением протромбинового времени у пациентов, получающих флуконазол одновременно с варфарином. Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени у пациентов, получающих ФЛУАСК и антикоагулянты кумаринового ряда. Может потребоваться корректировка дозы варфарина.

Циклофосфамид

Комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к повышению уровня билирубина и креатинина сыворотки. Комбинацию можно использовать, учитывая высокий риск повышения уровня билирубина и креатинина сыворотки.

Циклоспорин

ФЛУАСК значительно повышает уровень циклоспорина у пациентов с трансплантацией почки независимо от наличия почечной недостаточности. Тщательный мониторинг концентрации циклоспорина и сывороточного креатинина рекомендуется у пациентов, получающих ФЛУАСК и циклоспорин. Эту комбинацию можно применять, уменьшив дозировку циклоспорина в зависимости от показателей концентрации.

Фентанил

Был зарегистрирован один летальный случай возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Автор пришел к выводу, что пациент умер от интоксикации фентанилом. Кроме того, в рандомизированном перекрестном исследовании с 12 здоровыми добровольцами было показано, что флуконазол значительно задержал выведение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести к угнетению дыхания.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Риск миопатии и рабдомиолиза увеличивается при совместном приеме флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующимися через CYP3A4, такими как аторвастатин и симвастатин, или через CYP2C9, такими как флувастатин (снижение печеночного метаболизма статина). Если необходима сопутствующая терапия, следует наблюдать за пациентом на предмет симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также контролировать креатининкиназу. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы следует отменить,

если наблюдается выраженное повышение креатининкиназы, диагностирована или подозревается миопатия/рабдомиолиз. Может потребоваться снижение дозы статинов. Подробности см. в информации о назначении статинов.

Гидрохлоротиазид

В исследовании фармакокинетического взаимодействия совместное введение многократной дозы гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, получавшим флуконазол, увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой величины не должен требовать изменения режима дозирования флуконазола у субъектов, получавших сопутствующие диуретики.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать концентрацию ибрутиниба в плазме и увеличивать риск побочных реакций, связанных с ибрутинибом. Если ибрутиниб и флуконазол назначаются одновременно, уменьшите дозу ибрутиниба, как указано в инструкции по назначению ибрутиниба, и пациента следует тщательно наблюдать на предмет любых побочных реакций, связанных с ибрутинибом.

Ивакафтор и комбинации фиксированной дозы ивакафтора (например, тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор)

Совместное применение с ивакафтором, потенцирующим регулятором трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличило воздействие ивакафтора в 3 раза. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4, таким как флуконазол, рекомендуется снижение дозы ивакафтора (или комбинации ивакафтора) в соответствии с инструкциями по назначению ивакафтора (или комбинации ивакафтора).

Лемборексаит

Одновременный прием флуконазола увеличивает Cmax и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза соответственно, что, как ожидается, увеличит риск побочных реакций, таких как сонливость. Избегайте одновременного применения препарата ФЛУАСК с лемборексантом.

Лозартан

Флуконазол ингибирует метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть антагонизма рецепторов ангиотензина II, который возникает во время лечения лозартаном. Пациентам следует постоянно контролировать артериальное давление.

Луразидон

Сопутствующее применение умеренных ингибиторов CYP3A4, таких как флуконазол, может увеличить концентрацию луразидона в плазме. Если сопутствующего применения избежать невозможно, уменьшите дозу луразидона, как указано в инструкции по назначению луразидона.

Метадон

Флуконазол может повысить концентрацию метадона в сыворотке. Может потребоваться корректировка дозировки метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Cmax и AUC флурбипрофена были увеличены на 23% и 81% соответственно при совместном приеме с флуконазолом по сравнению с приемом только флурбипрофена. Аналогично, Cmax и AUC фармакологически активного изомера [8-(+)-ибупрофена] были увеличены на 15% и 82% соответственно при совместном приеме флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) по сравнению с приемом только рацемического ибупрофена.

Хотя специально не изучалось, флуконазол может увеличивать системное воздействие других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется частый мониторинг побочных эффектов и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозировки НПВП.

Олапариб
Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме; одновременное применение не рекомендуется. Если комбинации нельзя избежать, уменьшите дозу олапариба, как указано в инструкции по назначению олапариба.
Пероральные контрацептивы
Были проведены два фармакокинетических исследования с комбинированным оральным контрацептивом с использованием нескольких доз флуконазола. Не было выявлено никаких существенных эффектов на уровень гормонов в исследовании флуконазола в дозе 50 мг, тогда как при дозе 200 мг в день AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличились на 40% и 24% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в этих дозах вряд ли повлияет на эффективность комбинированного орального контрацептива.
Пероральные гипогликемики
Клинически значимая гипогликемия может быть вызвана применением препарата ФЛУАСК с пероральными гипогликемическими средствами; один летальный исход был зарегистрирован из-за гипогликемии в связи с комбинированным применением ФЛУАСК и глибурида. ФЛУАСК снижает метаболизм толбутамида, глибурида и глипизида и повышает концентрацию этих средств в плазме. При одновременном применении препарата ФЛУАСК с этими или другими пероральными гипогликемическими средствами на основе сульфонилмочевины следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости корректировать дозу сульфонилмочевины.
Фенитоин
ФЛУАСК повышает концентрацию фенитоина в плазме. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации фенитоина у пациентов, получающих ФЛУАСК и фенитоин.
Пимозид
Одновременное применение флуконазола с пимозидом может привести к ингибированию метаболизма пимозида, хотя это не изучалось *in vitro* или *in vivo.* Повышение концентрации пимозида в плазме может привести к удлинению интервала QT и редким случаям желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и пимозида противопоказано.
Преднизон
Был зарегистрирован случай, когда у пациента с трансплантированной печенью, принимавшего преднизон, развилась острая недостаточность коры надпочечников, когда была прекращена 3-месячная терапия флуконазолом. Прекращение приема флуконазола предположительно вызвало повышенную активность CYP3A4, что привело к повышению метаболизма преднизона. Пациентов, находящихся на длительном лечении флуконазолом и преднизоном, следует тщательно контролировать на предмет недостаточности коры надпочечников, когда прекращается прием флуконазола.
Хинидин
Одновременное применение флуконазола с хинидином может привести к ингибированию метаболизма хинидина, хотя это не изучалось *in vitro* или *in vivo.* Применение хинидина было связано с удлинением интервала QT и редкими случаями аритмии по типу «пируэт». Совместное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»),
Рифабутин
Поступали сообщения о том, что существует взаимодействие, когда флуконазол применяется одновременно с рифабутином, что приводит к повышению уровня рифабутина в сыворотке до 80%. Были сообщения об увейте у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и рифабутин. Пациенты, получающие рифабутин и флуконазол одновременно, должны находиться под тщательным наблюдением.
Рифампицин

Рифампицин усиливает метаболизм одновременно применяемого препарата ФЛУАСК. В зависимости от клинических обстоятельств следует рассмотреть возможность увеличения дозы препарата ФЛУАСК при его применении с рифампицином.

Саквинавир

Флуконазол увеличивает AUC саквинавира примерно на 50%, Стах примерно на 55% и снижает клиренс саквинавира примерно на 50% из-за ингибирования печеночного метаболизма саквинавира CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Может потребоваться корректировка дозировки саквинавира.

Кратковременно действующие бензодназепины

После перорального приема мидазолама флуконазол привел к существенному повышению концентрации мидазолама и психомоторных эффектов. Это влияние на мидазолам, по-видимому, более выражено после перорального приема флуконазола, чем при внутривенном введении флуконазола. Если короткодействующие бензодиазепины, которые метаболизируются системой цитохрома Р450, назначаются одновременно е флуконазолом, следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепина, а за пациентами следует вести надлежащее наблюдение.

Сиролимус

Флуконазол увеличивает концентрацию сиролимуса в плазме, предположительно, путем ингибирования метаболизма сиролимуса через CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эта комбинация может использоваться с корректировкой дозировки сиролимуса в зависимости от измерений эффекта/концентрации.

Такролимус

Флуконазол может увеличивать концентрацию перорально принимаемого такролимуса в сыворотке до 5 раз из-за ингибирования метаболизма такролимуса через CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном введении такролимуса существенных фармакокинетических изменений не наблюдалось. Повышенные уровни такролимуса были связаны с нефротоксичностью. Дозировку перорально принимаемого такролимуса следует уменьшать в зависимости от концентрации такролимуса.

Теофиллин

ФЛУАСК увеличивает концентрацию геофиллина в сыворотке. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации теофиллина в сыворотке у пациентов, получающих ФЛУАСК и теофиллин.

Тофацитиниб

Системное воздействие тофацитиниба увеличивается, когда тофацитиниб назначается совместно с флуконазолом. Уменьшите дозу тофацитиниба при одновременном приеме с флуконазолом (т. е. с 5 мг два раза в день до 5 мг один раз в день, как указано в инструкции к тофацитинибу).

Толваптан

Воздействие толваптана на плазму значительно увеличивается (200% в AUC; 80% в Стах), когда толваптан, субстрат CYP3A4, назначается совместно с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4. Это взаимодействие может привести к риску значительного увеличения побочных реакций, связанных с толваптаном, в частности, значительного диуреза, обезвоживания и острой почечной недостаточности. Если толваптан и флуконазол назначают одновременно, в этом случае дозу толваптана следует уменьшить в соответствии с инструкциями по назначению толваптана, а пациента следует регулярно контролировать на предмет возникновения побочных реакций, связанных с толваптаном.

Триазолам

Флуконазол увеличивает AUC триазолама (однократная доза) примерно на 50%, Стах на 20- 32% и увеличивает $T^1/_2$ на 25-50% из-за ингибирования метаболизма триазолама. Может потребоваться корректировка дозировки триазолама.

Алкалоиды барвинка

Хотя это не изучалось, флуконазол может повышать уровень алкалоидов барвинка в плазме (например, винкристина и винбластина) и приводить к нейротоксичности, что, возможно, связано с ингибирующим действием на CYP3A4.

Витамин А

На основании отчета о случае у одного пациента, получавшего комбинированную терапию полностью транс-ретиноевой кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, развились нежелательные эффекты, связанные с центральной нервной системой (ЦНС), в виде псевдоопухоли мозга, которая исчезла после прекращения лечения флуконазолом. Эту комбинацию можно использовать, но следует учитывать частоту возникновения нежелательных эффектов, связанных с ЦНС.

Вориконазол

Избегайте одновременного приема вориконазола и флуконазола. Рекомендуется мониторинг побочных эффектов и токсичности, связанных с вориконазолом; особенно, если вориконазол начинают принимать в течение 24 ч после последней дозы флуконазола.

Зидовудин

Флуконазол увеличивает Стах и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно из-за снижения клиренса зидовудина при пероральном приеме примерно на 45%. Период полувыведения зидовудина увеличивается примерно на 128% после одновременного применения с флуконазолом. Пациентов, получающих эту комбинацию, следует контролировать на предмет развития побочных реакций, связанных с зидовудином. Можно рассмотреть возможность снижения дозировки зидовудина.

Врачи должны знать, что исследования взаимодействия с другими препаратами, кроме тех, которые перечислены в разделе «Фармакологические свойства», не проводились, но такие взаимодействия могут иметь место.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд

При одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsa de depointes). 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

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

Астемизол

Одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, 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» (torsa de depointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

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). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин

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

Эритромицин

Одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT (torsa de depointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

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

Препараты, влияющие на флуконазол

Гидрохлоротиазид

Многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом 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 флуконазола и рифампицина 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 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 амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В

В исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной

инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение данных результатов неясно.

Антикоагулянты

Как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем, возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянтыи флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

Азитромицин

При одновременном применении внутрь флуконазола в 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 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 карбамазепина на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от показателя концентрация/эффект.

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.

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.

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. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флюконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

При одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (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 креатинин киназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан

*Ф*луконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), 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)

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/сут 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 один 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_{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

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 показателя концентрация/эффект.

Препараты сульфонилмочевины

Флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, 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 (внутрь) 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.

Теофиллин

При одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с

повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

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 понадобиться 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/сут 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.

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

Повреждение печени: ФЛУАСК следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени. Приём препарата ФЛУАСК был связан с редкими случаями серьезной гепатотоксичности, включая летальные исходы, в первую очередь у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях гепатотоксичности, связанной с приёмом препарата ФЛУАСК, не наблюдалось очевидной связи с общей суточной дозой,

продолжительностью терапии, полом или возрастом пациента. Гепатотоксичность препарата ФЛУАСК обычно, но не всегда, была обратимой при прекращении терапии. Пациентов, у которых во время терапии препаратом ФЛУАСК изменяются показатели функции печени, следует наблюдать на предмет развития более серьезного поражения печени. Приём препарата ФЛУАСК следует прекратить, если развиваются клинические признаки и симптомы, соответствующие заболеванию печени, которые могут быть связаны с приёмом препарата ФЛУАСК.

Анафилаксия-, в редких случаях сообщалось об анафилаксии.

Дерматологические нарушения: сообщалось о возникновении эксфолиагивных кожных расстройств во время лечения препаратом ФЛУАСК. У пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями были зарегистрированы летальные исходы. Пациенты с глубоко укоренившимися грибковыми инфекциями, у которых во время лечения препаратом ФЛУАСК появляется сыпь, должны находиться под пристальным наблюдением, и прием препарата следует прекратить, если поражения прогрессируют. Приём флуконазола для лечения поверхностной грибковой инфекции следует прекратить если у пациентов появляется сыпь, которая может быть связана с приёмом флуконазола.

Кандидоз: Исследования показали превалирование инфекций штаммов Candida над отличными от C. albicans. Они часто проявляют устойчивость (например, C. krusei и C. auris) или пониженную восприимчивость к флуконазолу (C. glabrata). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии, при неэффективном лечении флуконазолом. Врачам рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов Candida к флуконазолу.

Некоторые азолы, включая флуконазол, связаны с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT посредством ингибирования тока выпрямляющего калиевого канала (1кг). Удлинение QT, вызванное другими лекарственными средствами (например, амиодароном), может быть усилено посредством ингибирования цитохрома P450 (CYP) 3A4). В ходе постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы редкие случаи удлинения QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, принимавших флуконазол. Большинство этих сообщений касались тяжелобольных пациентов с множественными сопутствующими факторами риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и сопутствующих препаратов, которые могли способствовать этому. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью подвержены повышенному риску возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий и желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с этими потенциально проаритмическими состояниями.

Одновременное применение флуконазола и эритромицина может увеличить риск кардиотоксичности (удлиненный интервал QT, аритмия типа «пируэт») и, следовательно, внезапной сердечной смерти. Следует избегать этой комбинации. Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением почечной функции.

У пациентов, принимающих азолы, включая флуконазол, отмечалась надпочечниковая недостаточность. У пациентов, принимающих флуконазол, отмечались обратимые случаи надпочечниковой недостаточности.

Были зарегистрированы случаи суперинфекции видами *Candida,* отличными от *C. albicans,* которые часто изначально не восприимчивы к препарату ФЛУАСК (например, *Candida krusei).* Такие случаи могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

Канцерогенез и мутагенез Флуконазол не показал никаких доказательств канцерогенного потенциала у мышей и крыс, получавших его перорально в течение 24 месяцев в дозах 2,5 мг/кг/день, 5 мг/кг/день или 10 мг/кг/день (примерно в 2-7 раз больше рекомендуемой дозы для

человека). У самцов крыс, получавших 5 мг/кг/день и 10 мг/кг/день, наблюдалось увеличение частоты гепатоцеллюлярных аденом.
Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, дал отрицательный результат в тестах на мутагенность в четырех штаммах *S. typhiwunum* и в системе мышиной лимфомы L5178Y. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки костного мозга мышей после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (человеческие лимфоциты, подвергшиеся воздействию флуконазола в дозе 1000 мкг/мл) не показали никаких признаков хромосомных мутаций.

Применение при беременности и в период лактации

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

Если вы планируете забеременеть, рекомендуется подождать неделю после однократного приема флуконазола, прежде чем забеременеть.
При проведении более длительных курсов лечения флуконазолом проконсультируйтесь со своим врачом о необходимости соответствующей контрацепции во время лечения, которая должна продолжаться в течение одной недели после приема последней дозы.
Вам не следует принимать флуконазол, если вы беременны, подозреваете, что можете быть беременны, пытаетесь забеременеть, если только ваш врач не сказал вам об этом. Если вы забеременели во время приема этого лекарства или в течение 1 недели после приема последней дозы, обратитесь к врачу.

Флуконазол, принимаемый в течение первого или второго триместра беременности, может увеличить риск выкидыша. Флуконазол, принимаемый в течение первого триместра, может незначительно увеличить риск рождения ребенка с врожденными дефектами сердца, костей и/или мышц.
Поступали сообщения о детях, родившихся с врожденными дефектами черепа, ушей и костей бедра и локтя у женщин, получавших в течение трех или более месяцев высокие дозы (400-800 мг ежедневно) флуконазола от кокцидиоидомикоза. Связь между флуконазолом и этими случаями неясна.

Применение в педиатрии

Противопоказано применение у детей в возрасте до 3 лет (для данной лекарственной формы).

Влияние на способность управлять автомобилем и пользованием техникой

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что иногда могут возникать головокружение или судороги. Пациентам рекомендуется не управлять транспортными средствами или работать с механизмами, пока они не узнают, как на них влияет препарат ФЛУАСК.

Передозировка

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

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, и 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 дать 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 4, 7, 10 капсул (дозировкой 50 мг и 100 мг) или по 1 капсуле (дозировкой 150 мг) 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°С до 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
Капсулы 50 мг и 100 мг №4, №7, №10 - по рецепту врача. Препарат в форме капсул 150 мг №1 разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска (для терапии вагинального кандидоза).

Производитель/Наименование и адрес организации принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:
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