

**ИНСТРУКЦИЯ**  
(информация для пациента)  
по медицинскому применению препарата  
**ФЛУНОЛ**

(Flunol, МНН: Флуконазол)

**Состав**

1 капсула содержит: флуконазол 50 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил 200), кукурузный крахмал, магния стеарат (E572), лаурилсульфат натрия (тексапон К 12 Р) (E478); корпус капсулы: диоксид титана (E171), желатин (E441); крышка капсулы: индигокармин FD&C синий 2 (E132), диоксид титана (E171), желатин (E441).

**Описание**

Темно-синие матовые/белые матовые твердые желатиновые капсулы.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ: J02AC01.

**Показания к применению**

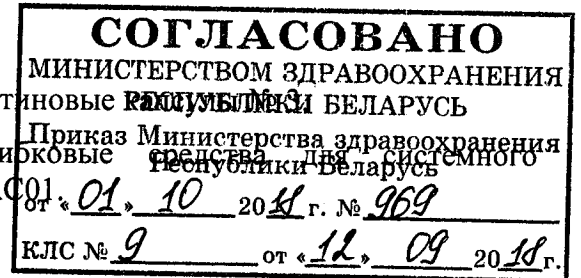
Флунол 50 мг показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита (см. раздел «Меры предосторожности»);
- кокцидиоидомикоза (см. раздел «Меры предосторожности»);
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза полости рта (связанного с ношением зубных протезов) при недостаточной эффективности гигиены полости рта или местного лечения;
- острого или рецидивирующего вагинального кандидоза, когда местная терапия не является подходящей;
- кандидозного баланита, когда местная терапия не является подходящей;
- дерматомикозов, в том числе *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кандидозных инфекций кожи при необходимости проведения системной терапии;
- *tinea unguium* (онихомикозе) в случае, когда назначение других лекарственных средств не приемлемо.

Флунол 50 мг показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов;
- рецидивов орофарингеального кандидоза или кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (например, у пациентов с гемобластозами, проходящих химиотерапию, или пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

Применение Флунол 50 мг для лечения доношенных новорожденных, младенцев, детей ясельного и младшего школьного возраста, а также подростков в возрасте от 0 до 17 лет:



Применять препарат в форме капсул данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны проглотить капсулу. Флунол 50 мг не предназначен для назначения детям до 6 лет в связи с особенностями лекарственной формы.

Флунол 50 мг применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов. Флунол 50 мг можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов (см. раздел «Меры предосторожности»)

Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антиинфекционную терапию.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

### Способ применения и дозы

#### Дозировка

Доза флуконазола зависит от природы и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву грибковой инфекции.

#### Взрослые пациенты

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

<u>Показания</u>		<u>Режим дозирования</u>	<u>Продолжительность лечения</u>
<b>Криптококкоз</b>	-Лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза: 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 200-400 мг в сутки	Как правило, по крайней мере, 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	-Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов	200 мг в сутки	В течение неограниченного периода времени в дозе 200 мг сутки.
<b>Кокцидиоидомикоз</b>		200-400 мг	11-24 месяцев или больше, в зависимости от реакции пациента. Для лечения некоторых форм инъекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным

			применение препарата в дозе 800 мг в сутки.
<b>Инвазивный кандидоз</b>		Нагрузочная доза: 800 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 400 мг в сутки	В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии – 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
<b>Лечение кандидоза слизистых оболочек</b>	-Орофарингеальный кандидоз	Нагрузочная доза: 200-400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100-200 мг в сутки	7-21 дней (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	-Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200-400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100-200 мг в сутки	14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	-Кандидурия	200-400 мг в сутки	7-21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	-Хронический атрофический кандидоз	50 мг в сутки	14 дней
	-Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50-100 мг в сутки	До 28 дней, но длительность лечения может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при нарушении функции иммунной системы.
<b>Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском</b>	-Орофарингеальный кандидоз	100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
	-Кандидоз пищевода	100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.

развития рецидивов			
Генитальный кандидоз	-Острый вагинальный кандидоз -Кандидозный баланит	150 мг	Однократно
	-Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год)	150 мг один раз через три дня – всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе 50 мг один раз в неделю	Поддерживающая доза: 6 месяцев.  <b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.11.2017 № 101/01-17/011
Дерматомикоз	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , -кандидозная инфекция	150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день	2-4 недели. Для лечения <i>tinea pedis</i> может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель.
	- <i>tinea versicolor</i>	300-400 мг один раз в неделю 50 мг один раз в день	1-3 недели 2-4 недели
	- <i>tinea unguium</i> (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Курс лечения следует продолжать до полной замены инфицированного ногтя (пока не отрастет здоровый ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластинки остаются деформированными.

<b>Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией</b>		200-400 мг	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм <sup>3</sup> .
-------------------------------------------------------------------------------------	--	------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Особые категории пациентовПациенты пожилого возраста

Дозу препарата следует скорректировать, исходя из состояния функции почек (см. подраздел «Нарушение функции почек»).

Нарушение функции почек

При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется у пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола начальная доза должна составлять от 50 мг до 400 мг в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточная доза препарата определяется (в зависимости от показаний) в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендованной дозы
> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждой процедуры диализа

Пациентам, находящимся на регулярном диализе, необходимо после каждого сеанса принимать препарат в 100% рекомендуемой дозе. В дни свободные от диализа пациентам следует принимать меньшую дозу препарата, зависящую от величины клиренса креатинина.

Нарушение функции печени

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов (см. разделы «Меры предосторожности» и «Побочные эффекты»).

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг/сут.

Как и в случае лечения соответствующих инфекций у взрослых, длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микробиологических исследований. Флунол 50 мг применяют ежедневно один раз в сутки.

Информация по детям с нарушением функции почек приведена в подраздел «Нарушение функции почек». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились (информация о «доношенных новорожденных», у которых часто обнаруживается незрелость почек, см. ниже).

Дети от 6 до 11 лет

<u>Показание</u>	<u>Режим дозирования</u>	<u>Рекомендации</u>
- Кандидоз слизистых оболочек	Нагрузочная доза: 6 мг/кг Поддерживающая доза: 3 мг/кг в сутки	Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно получать нагрузочную дозу.
- Инвазивный кандидоз - Криптококковый менингит	Доза: 6-12 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания.

- Поддерживающая терапия в целях профилактики рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов	Доза: 6 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания.
- Профилактика кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов	Доза: 3-12 мг/кг в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в разделе «Взрослые»)

СОГЛАСОВАНО  
 Министр здравоохранения  
 Республики Беларусь  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

#### *Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет)*

В зависимости от массы тела и пубертатного развития, врач должен оценить, какая доза препарата (для взрослых или для детей) является наиболее оптимальной для пациента. Клинические данные свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению с взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг у взрослых и доз 3, 6 и 12 мг/кг у детей приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные по безопасности применения препарата по другим показаниям у детей приведены в разделе «Побочные эффекты». При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), дозировка должна быть та же, что и для взрослых.

#### Способ применения

Флуконазол может назначаться внутрь или внутривенно, способ применения зависит от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на пероральный прием или наоборот не требуется менять суточную дозу препарата.

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

### **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Результаты обсервационного исследования показали повышенный риск спонтанных абортов у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности. Описаны случаи множественных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг в день) для лечения кокцидиоидомикоза. Причинно-следственная взаимосвязь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

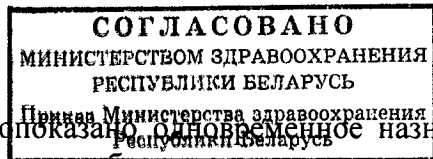
Исследования на животных показали репродуктивную токсичность лекарственного средства.

Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не должен использоваться при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск.

Флуконазол в высоких дозах и / или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.

**Грудное вскармливание**

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке ниже, чем в плазме крови. Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 200 мг или меньше. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах.

**Противопоказания**

— пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин;

— одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/ и более;

— повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой.

С осторожностью назначают препарат при нарушениях показателей функции печени на фоне применения флуконазола, при появлении сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/, при потенциально проаритмических состояниях у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

**Побочные эффекты**

Чаще всего (>1/10) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

При приеме флуконазола наблюдалось развитие указанных ниже нежелательных реакций со следующей частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия
Нарушения со стороны обмена веществ		Снижение аппетита	Гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия
Нарушения психики		Сонливость, бессонница	
Нарушения со	Головная боль	Судороги,	Тремор

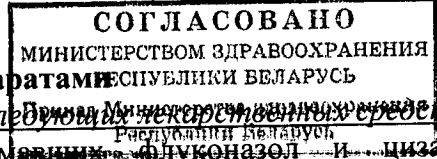
стороны нервной системы		головокружение, парестезии, нарушения вкуса	
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Пароксизмальная желудочковая тахикардия по типу пируэт, удлинение интервала QT
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, диарея, тошнота, рвота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы	Холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина	Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Токсидермия*, крапивница, зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Миалгия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.	

\* Включая стойкую лекарственную форму.



Дети и подростки

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.



**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**  
Противопоказан совместный прием флуконазола и следующих лекарственных средств:

Цизаприд: У пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие реакций со стороны сердца, в т.ч. пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному повышению концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Терфенадин: В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные средства из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинение интервала QTc не было выявлено. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сут и 800 мг/сут было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). При применении препарата флуконазола в дозе менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: Совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение препарата флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Пимозид: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Хинидин: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Эритромицин: Одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной

коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

**Амиодарон:** Одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. При применении амиодарона было выявлено удлинение интервала QT. Одновременное применение флуконазола с амиодароном противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных средств:

**Галофантрин:** Флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови за счет угнетающего действия на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардия по типу пируэт (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных (см. раздел "Меры предосторожности").

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами требует осторожности и коррекции дозы:

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

**Рифампицин:** Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25%-ному уменьшению AUC и 20%-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, принимавших рифампицин, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с метидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

**Гидрохлортиазид:** В фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавших флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозировку флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 цитохрома P450 и умеренным ингибитором CYP3A4. Кроме того флуконазол является ингибитором CYP2C19. Помимо выявленных/установленных взаимодействий (приведенных ниже), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. Следовательно, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после окончания лечения (см. раздел "Противопоказания").

**Алфетанил:** У здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфетанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC<sub>10</sub> (вероятно за счет ингибирования CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфетанила.

**Амитриптилин, нортриптилин:** Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется определять в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

СОБРАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Грибы, Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь  
Ф.И.О. Министр здравоохранения  
Республики Беларусь

Амфотерицин В: При одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. Albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты: В период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о развитии кровотечений (образовании гематом, носовом кровотечении, желудочно-кишечном кровотечении, гематурии и мелене) обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении флуконазола и варфарина. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых средств из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимавших антикоагулянты кумаринового ряда или инданцион совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. При необходимости следует откорректировать дозу антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам: После перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдается существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует рассмотреть вопрос о снижении дозировки последних и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30%, что в свою очередь, может сопровождаться развитием токсических эффектов карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации в крови и степени выраженности терапевтического эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4. Флуконазол способен повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб: При одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, принимая во внимание возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

**Фентанил:** Сообщалось об случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:** Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых СУР2С9 (таких как флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. При выраженном повышении уровня креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза следует прекратить прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

**Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):**

**Циклоспорин:** Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сутки) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

**Эверолимус:** Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения СУР3А4.

**Сиролимус:** Флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса СУР3А4 и Р-гликопротеином. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

**Такролимус:** Флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении путем ингибирования метаболизма такролимуса ферментом СУР3А4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса для приема внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

**Лозартан:** Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотезина II при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

**Метадон:** Флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

**Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС):** при одновременном применении с флуконазолом  $C_{max}$  и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогичным образом, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг)  $C_{max}$  и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями применения только рацемического ибупрофена.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Республика Беларусь

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

**Фенитоин:** Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC<sub>24h</sub> и C<sub>min</sub> фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных средств следует осуществлять мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

**Преднизон:** Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после 3-месячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

**Рифабутин:** Флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

**Саквинавир:** флуконазол повышает AUC и C<sub>max</sub> саквинавира приблизительно на 50% и 55%, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не проводились, поэтому оно может носить еще более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

**Препараты сульфонилмочевины:** Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

**Теofilлин:** В плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теofilлина снижалась на 18%. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теofilлин в высоких дозах или имеющим повышенный риск развития токсичных проявлений теofilлина, необходимо наблюдать за появлением симптомов токсического действия теofilлина. При проявлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

**Алкалоиды барвинка:** Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований считается, что флуконазол способен повышать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и, таким образом, приводить к развитию нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

ПРИКАЗ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
от 11.08.2018 г. № 18  
по теме: «О внесении изменений в приказ  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь от 11.08.2018 г. № 18»

**Витамин А:** Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которые разрешились после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности развития нежелательных реакций со стороны ЦНС.

**Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4):** Одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению  $C_{max}$  и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%), соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению данного эффекта. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных явлений, связанных с применением вориконазола.

**Зидовудин:** При пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45% и повышает  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128%. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных средств, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

**Азитромицин:** Для установления влияния однократного приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его разовом применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

**Пероральные контрацептивы:** Было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этилнилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40% и 24%, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных средств.

**Ивакафтор:** Одновременное применение с ивакафтором – модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (MI) – в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижать дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

#### **Токсичность, эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность**

В 2 исследованиях беременным самкам кроликов вводили флуконазол в период органогенеза в дозах 5, 10, 20, 75 мг/кг (примерно в 20-60 раз превышающих дозу для людей) – никаких нежелательных эффектов на плод не обнаружено.

В других исследованиях при пероральном введении флуконазола в дозе 25 мг/кг беременным самкам в период органогенеза отмечали отклонение прибавки в весе, повышение веса плаценты. Не отмечали побочных эффектов при применении доз 5 или 10

мг/кг. Отмечали анатомические отклонения (лишние ребра, растяжение почечной лоханки), задержку оссификации при применении доз 25, 50 мг/кг и выше. При введении дозы 80 мг/кг (в 20- 60 раз превышающую дозу, рекомендованную для людей) и 320 мг/кг эмбриолетальность у крыс возрастала, отмечали анатомические отклонения у плода, включая волнистые ребра, заячью губу, нарушение черепно-лицевой оссификации. Эти эффекты значимы, вместе с ингибированием синтеза эстрогенов у крыс они могут вызвать известные эффекты пониженного уровня эстрогенов на беременность, органогенез и родовую деятельность. В эксперименте у флуконазола не выявлен также карциногенный и мутагенный потенциал.

### Меры предосторожности

#### Tinea capitis

По данным исследования применения флуконазола для лечения *tinea capitis* детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил <20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения *tinea capitis*.

#### Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

#### Глубокие эндемические микозы

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

#### Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять флуконазол (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» приведено описание недостаточности надпочечников, связанной с сопутствующим лечением преднизолоном.

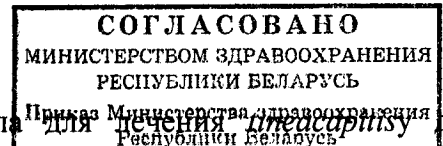
#### Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени следует с осторожностью применять флуконазол.

В редких случаях применение флуконазола может сопровождаться развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. Риск развития подобных реакций увеличивается при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, корреляции между состоянием пациента и суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

О серьезном поражении печени могут свидетельствовать выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха. При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.



Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала и развития пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных средств, которые также могли вызвать развитие данных осложнений.

Флунол следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных средств, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с этим одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались экзотропические кожные реакции по типу синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных высыпаний или многоформной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

Цитохром P450

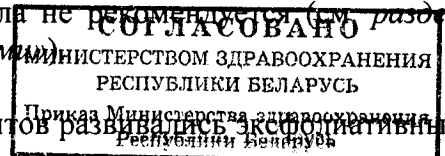
Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах <400 мг в сутки (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Вспомогательные вещества

Капсулы препарата Флунол содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.





**Передозировка**

*Симптомы:* галлюцинации, параноидальное состояние.

*Лечение:* симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез.

Гемодиализ в течение 3 часов снижает концентрацию флуконазола в плазме приблизительно на 50%.

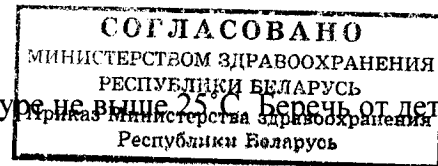
**Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами**

Исследования влияния Флунол на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении Флунол (см. раздел «Побочные эффекты») и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Беречь от детей!

**Условия отпуска из аптек**

Капсулы 50 мг № 7 – по рецепту

**Срок годности**

4 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

**Форма выпуска**

7 капсул по 50 мг упакованы в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. 1 блистер с инструкцией по применению упакован в картонную пачку.

**Производитель**

Владелец лицензии: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Стамбул, Турция.

Производитель: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Дюздже, Турция.

**ИНСТРУКЦИЯ**      6339 - 2018  
(информация для пациента)  
по медицинскому применению препарата  
**ФЛУНОЛ**

(Flunol, МНН: Флуконазол)

**Состав**

1 капсула содержит: флуконазол 150 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил 200), магния стеарат (E572), лаурилсульфат натрия (E478); корпус капсулы: диоксид титана (E171), желатин (E441); крышка капсулы: азорубин (E122), диоксид титана (E171), желатин (E441).

**Описание**

Розовые матовые/белые матовые твердые желатиновые капсулы № 1.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ: J02AC01.

**Показания к применению**

Флунол 150 мг показан для лечения следующих грибковых инфекций у взрослых:

- острый и вагинальный кандидоз, когда местная терапия не является подходящей;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не является подходящей.

**Способ применения и дозы**ДозировкаВзрослые пациенты

150 мг однократно.

Особые категории пациентовПациенты пожилого возраста

При отсутствии признаков нарушения функции почек для лечения данной категории пациентов следует применять обычную дозу препарата.

Нарушение функции почек

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном применении коррекция дозы препарата не требуется.

Нарушение функции печени

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов (см. разделы «Меры предосторожности» и «Побочные эффекты»).

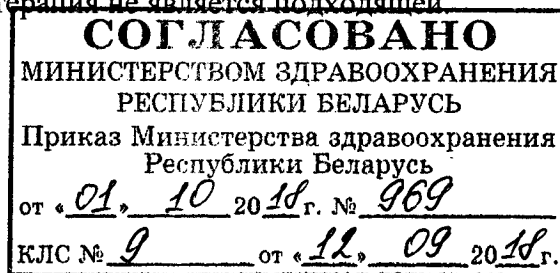
Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены.

Способ применения

Флуконазол может назначаться внутрь или внутривенно, способ применения зависит от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на пероральный прием или наоборот не требуется менять суточную дозу препарата.

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**Беременность

6339 - 2018

Результаты обсервационного исследования показали повышенный риск спонтанных аборт у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности. Описаны случаи множественных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг в день) для лечения кокцидиоидомикоза. Причинно-следственная взаимосвязь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность лекарственного средства.

Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не должен использоваться при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск.

Флуконазол в высоких дозах и / или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.

#### Грудное вскармливание

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке ниже, чем в плазме крови. Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 200 мг или меньше. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Республика Беларусь

#### Противопоказания

— пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин;

— одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/ и более;

— повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой.

С осторожностью назначают препарат при нарушениях показателей функции печени на фоне применения флуконазола, при появлении сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, при потенциально проаритмических состояниях у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

#### Побочные эффекты

Чаще всего (>1/10) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

При приеме флуконазола наблюдалось развитие указанных ниже нежелательных реакций со следующей частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со		Анемия	Агранулоцитоз,

стороны крови и лимфатической системы			лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия
Нарушения со стороны обмена веществ		Снижение аппетита	Гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия
Нарушения психики		Сонливость, бессоница	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса	Тремор
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			<b>Пароксизмальная</b> желудочковая тахикардия по типу пируэт, удлинение интервала QT
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, диарея, тошнота, рвота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы	Холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина	Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Токсидермия*, крапивница, зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица,

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь  
 от \_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_ г.

			алопеция
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		Миалгия	
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.	

\* Включая стойкую лекарственную форму.

#### Дети и подростки

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

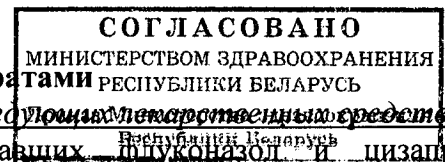
Противопоказан совместный прием флуконазола и следующих лекарственных средств:

Цизаприд: У пациентов, одновременно принимающих флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие реакций со стороны сердца, в т.ч. пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному повышению концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Терфенадин: В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные средства из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинение интервала QTc не было выявлено. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сут и 800 мг/сут было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). При применении препарата флуконазола в дозе менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: Совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение препарата флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Пимозид: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт



(*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Хинидин: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Эритромицин: Одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. При применении амиодарона было выявлено удлинение интервала QT. Одновременное применение флуконазола с амиодароном противопоказано (см. раздел "Противопоказания").

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных средств:

Галофантрин: Флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови за счет угнетающего действия на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных (см. раздел "Меры предосторожности").

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами требует осторожности и коррекции дозы:

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Рифампицин: Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25%-ному уменьшению AUC и 20%-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, принимавших рифампицин, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Гидрохлортиазид: В фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавших флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозировку флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 цитохрома P450 и умеренным ингибитором CYP3A4. Кроме того флуконазол является ингибитором CYP2C19. Помимо выявленных/установленных взаимодействий (приведенных ниже), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. Следовательно, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его

ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после окончания лечения (см. раздел "Противопоказания").

Алфетанил: У здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфетанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению  $AUC_{10}$  (вероятно за счет ингибирования CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфетанила.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется определять в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует провести **согласование** дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: При одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. Albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты: В период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о развитии кровотечений (образовании гематом, носовом кровотечении, желудочно-кишечном кровотечении, гематурии и мелене) обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении флуконазола и варфарина. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых средств из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимавших антикоагулянты кумаринового ряда или инданцион совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. При необходимости следует откорректировать дозу антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаололам: После перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению  $AUC$  и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триаололама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению  $AUC$  и удлинению периода полувыведения триаололама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаололама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триаололама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует рассмотреть вопрос о снижении дозировки последних и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30%, что в свою очередь, может сопровождаться развитием токсических эффектов карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации в крови и степени выраженности терапевтического эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4. Флуконазол способен повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций.

6339 - 2018

Целекоксиб: При одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, принимая во внимание возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: Сообщалось об случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP2C9 (таким как флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. При выраженном повышении уровня креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза следует прекратить прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сутки) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса CYP3A4 и P-гликопротеином. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус: Флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении путем ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса для приема внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

Лозартан: Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотезина II при приеме лозартана. Рекомендуются осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Метадон: Флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС): при одновременном применении с флуконазолом  $C_{max}$  и AUC флурбипрофена повышались на



23% и 81%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флуорбипрофена. Аналогичным образом, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг)  $C_{max}$  и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями применения только рацемического ибупрофена. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

**Фенитоин:** Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению  $AUC_{24h}$  и  $C_{min}$  фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных средств следует осуществлять мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

**Преднизон:** Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после 3-месячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

**Рифабутин:** Флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

**Саквинавир:** флуконазол повышает AUC и  $C_{max}$  саквинавира приблизительно на 50% и 55%, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не проводились, поэтому оно может носить еще более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

**Препараты сульфонилмочевины:** Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

**Теofilлин:** В плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теofilлина снижалась на 18%. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теofilлин в высоких дозах или имеющим повышенный риск развития токсичных проявлений теofilлина, необходимо наблюдать за появлением симптомов токсического действия теofilлина. При проявлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

**Алкалоиды барвинка:** Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований считается, что флуконазол способен повышать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и, таким образом, приводить к развитию

нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

**Витамин А:** Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которые разрешились после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности развития нежелательных реакций со стороны ЦНС.

**Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4):** Одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению  $C_{max}$  и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%), соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению данного эффекта. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных явлений, связанных с применением вориконазола.

**Зидовудин:** При пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45% и повышает  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 34% и 74%, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128%. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных средств, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

**Азитромицин:** Для установления влияния однократного приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его разовом применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

**Пероральные контрацептивы:** Было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этилнилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40% и 24%, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных средств.

**Ивакафтор:** Одновременное применение с ивакафтором – модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (MI) – в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижать дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

#### **Токсичность, эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность**

В 2 исследованиях беременным самкам кроликов вводили флуконазол в период органогенеза в дозах 5, 10, 20, 75 мг/кг (примерно в 20-60 раз превышающих дозу для людей) – никаких нежелательных эффектов на плод не обнаружено.

В других исследованиях при пероральном введении флуконазола в дозе 25 мг/кг беременным самкам в период органогенеза отмечали отклонение прибавки в весе, повышение веса плаценты. Не отмечали побочных эффектов при применении доз 5 или 10

мг/кг. Отмечали анатомические отклонения (лишние ребра, растяжение почечной лоханки), задержку оксификации при применении доз 25, 50 мг/кг и выше. При введении дозы 80 мг/кг (в 20- 60 раз превышающую дозу, рекомендованную для людей) и 320 мг/кг эмбриолетальность у крыс возрастала, отмечали анатомические отклонения у плода, включая волнистые ребра, заячью губу, нарушение черепно-лицевой оксификации. Эти эффекты значимы, вместе с ингибированием синтеза эстрогенов у крыс они могут вызвать известные эффекты пониженного уровня эстрогенов на беременность, органогенез и родовую деятельность. В эксперименте у флуконазола не выявлен также карциногенный и мутагенный потенциал.

### Меры предосторожности

#### Tinea capitis

По данным исследования применения флуконазола для лечения *tinea capitis* детей эффективность последнего не превышала эффективность флуцитозина, а общий показатель эффективности лечения составил <20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения *tinea capitis*.

#### Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

#### Глубокие эндемические микозы

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

#### Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять флуконазол (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» приведено описание недостаточности надпочечников, связанной с сопутствующим лечением преднизолоном.

#### Гепатобилиарная система

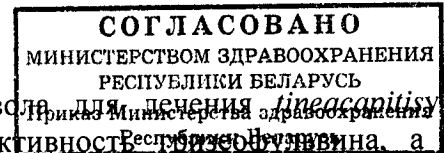
У пациентов с нарушением функции печени следует с осторожностью применять флуконазол.

В редких случаях применение флуконазола может сопровождаться развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. Риск развития подобных реакций увеличивается при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, корреляции между состоянием пациента и суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

О серьезном поражении печени могут свидетельствовать выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха. При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

#### Сердечно-сосудистая система



Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала и развития пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных средств, которые также могли вызвать развитие данных осложнений.

Флунол следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных средств, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с этим одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались экзfolиативные кожные реакции по типу синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных высыпаний или многоформной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

#### Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

#### Цитохром P450

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах <400 мг в сутки (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Вспомогательные вещества

Капсулы препарата Флунол содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

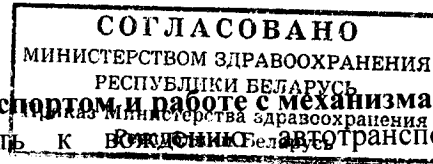
**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Передозировка**

*Симптомы:* галлюцинации, параноидальное состояние.

*Лечение:* симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез.

Гемодиализ в течение 3 часов снижает концентрацию флуконазола в плазме приблизительно на 50%.

**Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами**

Исследования влияния Флунол на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении Флунол (см. раздел «Побочные эффекты») и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Беречь от детей!

**Условия отпуска из аптек**

Капсулы 150 мг № 1 - без рецепта

Капсулы 150 мг № 2 – по рецепту

**Срок годности**

4 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

**Форма выпуска**

1 капсула 150 мг упакована в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. 1 блистер с инструкцией по применению упакован в картонную пачку.

2 капсулы по 150 мг упакованы в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. 1 блистер с инструкцией по применению упакован в картонную пачку.

**Производитель**

Владелец лицензии: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Стамбул, Турция.

Производитель: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Дюздже, Турция.