

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 19.09.2024 г.
№ N079432

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Флунол®

Международное непатентованное название

Флуконазол

Лекарственная форма, дозировка

Сироп, 25 мг/5 мл

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования.
Противогрибковые препараты для системного применения. Триазола
производные. Флуконазол.

Код АТХ J02AC01

Показания к применению

Применение препарата Флунол® показано при перечисленных ниже
грибковых инфекциях.

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита;
- кокцидиоидомикоза;
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдение гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз, когда местное лечение невозможно;

- кандидозный баланит, когда местная терапия неприменима;
- дерматомикозы, включая микозы стоп, ног, туловища, разноцветный лишай и кожные кандидозы, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами неприемлемо.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

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

Применение препарата Флунол® для лечения доношенных новорожденных, младенцев, детей дошкольного и младшего школьного возраста, а также подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Флуконазол применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

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

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

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ
- одновременный прием терфенадина на фоне продолжительного применения в дозе 400 мг/сут и более

- одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT или метаболизирующихся с участием цитохрома P450 (изофермент CYP3A4), таких как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, амиодарон, хинин
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит фермента Lарр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы,
- беременность и период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении

Дерматофития волосистой части кожи головы

По данным исследования по применению флуконазола для лечения дерматофитии волосистой части кожи головы у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил <20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии волосистой части кожи головы.

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 эндемичные микозы

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

Почечная недостаточность

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

Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Надпочечниковая недостаточность связана с сопутствующим лечением преднизолоном.

Печень и желчные протоки.

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять флуконазол.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у

которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (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. Флуконазол может вызвать удлинение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades 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 препаратов, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*).

Флуконазол следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями.

Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и удлиняет интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем, одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные поражения кожи по типу синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной или системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже,

следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных элементов или многоморфной экссудативной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

При применении флуконазола сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным 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.

Терфенадин

При одновременном применении флуконазола в дозах <400 мг в сутки и терфенадина следует тщательно наблюдать за состоянием пациента.

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.

Вспомогательные вещества

Флунол® содержит сахарозу. Назначение препарата противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, дефицитом фермента сукразы-изомальтазы.

Флунол содержит глицерин. Глицерин может вызвать головные боли, расстройство желудка и диарею.

Флунол содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т.е. почти «не содержит натрия».

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: у пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «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.

Терфенадин: в связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением

интервала QTc у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сутки и 800 мг/сутки было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сутки или выше значительно повышает концентрацию терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сутки или более с терфенадином противопоказано. При применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. В результате, повышенная концентрация астемизола в плазме крови, может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *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 полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *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 полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов:

Галофантрин: флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать

риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов.

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности:

Амиодарон: одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

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

Лекарственные препараты, влияющие на флуконазол:

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25%-ному снижению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 20%-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения 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.

Гидрохлоротиазид: 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.

Лекарственные препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных/установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после прекращения лечения.

Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор CYP2C19, 2C9, 3A4) повышал экспозицию активной части аброцитиниба на 155%. При одновременном применении с флуконазолом следует откорректировать дозу аброцитиниба

в соответствии с инструкцией по медицинскому применению аброцитиниба.

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

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется измерить в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать 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, как и для других противогрибковых препаратов (производных азола), поступали сообщения о развитии кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам и триазолам: 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/сутки 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 оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина, в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол способен увеличивать системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сутки) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации (C_{max}) 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 приводило к повышению концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина сыворотки.

Фентанил: сообщалось об одном 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 выведение фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхательной функции. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (таких как, аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (таких как, флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и контролировать концентрацию креатинкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности.

Если применения препаратов в комбинации не удастся избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) на время применения ингибитора, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Ивакафтор: одновременное применение с ивакафтором, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличивало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) — в 1.9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижать дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус): *Циклоспорин*: флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут 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 vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения изофермента CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента 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 в 5 раз при его пероральном применении за счет 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 при приеме 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 ангиотензин-II рецепторов при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол могут повышать концентрацию луразидона в плазме крови. Если нельзя избежать одновременного применения, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в инструкции по медицинскому применению луразидона.

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

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): при одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена увеличивались на 23% и 81%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично, 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 при применении только рацемического ибупрофена. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг с целью 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 AUC₂₄ и C_{min} фенитоина на 75% и 128 %, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов следует контролировать 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 приема флуконазола после трехмесячного 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 увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов

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 P-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не изучалось, оно может носить 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 теофиллина снижалась на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах, или имеющим повышенный риск развития токсического действия теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина. При появлении признаков токсичности терапию следует скорректировать.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при одновременном применении с лекарственными препаратами, являющимися умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Толваптан: Экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200%; C_{max} на 80%), при совместном применении толваптана, субстрата CYP3A4 и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как, повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента на предмет развития любых подобных реакций, связанных с приемом толваптана.

Алкалоиды барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен увеличивать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина

и винбластин) 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 центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которая исчезла после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч в 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% доверительный интервал (ДИ): 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%), соответственно. Приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола к устранению данного эффекта, не установлено. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов с целью выявления возникновения нежелательных реакций, 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 препаратов, 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 однократном 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 этинилэстрадиола 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 препаратов.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Детям младше 6 лет флуконазол применяют в подходящих лекарственных формах.

Эффективность и безопасность применения препарата для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на наличие данных по применению флуконазола у детей.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если вы беременны или кормите грудью, считаете, что можете забеременеть или планируете завести ребенка, проконсультируйтесь со своим врачом или фармацевтом, прежде чем принимать это лекарство.

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.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

При приеме препарата Флунол® могут возникнуть головокружение или судороги. Рекомендуется при развитии любого из этих симптомов не управлять автомобилем и не приступать к работе с потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Доза флуконазола зависит от характера 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:

<u>Показания к применению</u>	<u>Дозы</u>	<u>Продолжительность лечения</u>
Криптококкоз	<ul style="list-style-type: none"> - Лечение криптококкового менингита. 	<p>Нагрузочная доза: 400 мг в первый день; далее 200–400 мг 1 раз в сутки</p> <p>Как правило, не менее 6–8 недель. При угрожающих жизни инфекциях суточную дозу можно увеличить до 800 мг</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива. 	<p>200 мг 1 раз в сутки</p> <p>В течение неопределенного периода времени в дозе 200 мг в сутки</p>
Кокцидиоидомикоз	<p>200–400 мг один раз в сутки</p>	<p>От 11 до 24 месяцев или дольше в зависимости от состояния пациента. В некоторых случаях, особенно при поражении мозговых оболочек, возможно применение в суточной дозе 800 мг</p>
Инвазивный кандидоз	<p>Нагрузочная доза: 800 мг в первый день; далее 400 мг один раз в сутки</p>	<p>В целом, рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после</p>

			получения первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии
Лечение кандидоза слизистых оболочек	– Орофарингеаль ный кандидоз	Нагрузочная доза: 200– 400 мг в первый день; далее 100– 200 мг 1 раз в сутки	От 7 до 21 дня (до наступления ремиссии орофарингеально го кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200– 400 мг в первый день; далее 100– 200 мг 1 раз в сутки	От 14 до 30 дней (до наступления ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидурия	200–400 мг один раз в сутки	От 7 до 21 дня. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более

			длительное лечение.
	– Хронический атрофический кандидоз	50 мг 1 раз в сутки	14 дней
	– Хронический кожно-слизистый кандидоз	50–100 мг 1 раз в сутки	До 28 дней. Возможны более длительные периоды лечения в зависимости от тяжести инфекции и сопутствующего нарушения функции иммунной системы
Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива	– Орофарингеальный кандидоз	100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	У пациентов с хроническим иммунодефицитом возможно применение препарата в течение неопределенно длительного времени
	– Кандидоз пищевода	100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	У пациентов с хроническим иммунодефицитом возможно применение препарата в течение неопределенно длительного времени
Кандидоз половых органов	– Острый вагинальный кандидоз	150 мг	Однократно
	– Кандидозный баланит		
	– Лечение и профилактика рецидивов	150 мг 1 раз в три дня (в общей	Длительность лечения в поддерживающей

	вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год).	сложности три приема дозы 150 мг – в 1, 4 и 7 дни), затем поддерживающая доза 150 мг 1 раз в неделю	дозе – 6 месяцев.
Дерматомикоз	– дерматофития стоп, – дерматофития туловища, – паховая дерматофития, – кандидозные инфекции	150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки	2–4 недели, при дерматофитии стоп может потребоваться лечение до 6 недель
	– разноцветный лишай	300–400 мг один раз в неделю	1–3 недели
		50 мг 1 раз в сутки	2–4 недели
	– дерматофития ногтей (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Лечение необходимо продолжать до замещения инфицированного ногтя (полного отрастания здорового ногтя). Для отрастания ногтей на пальцах кистей и стоп обычно требуется 3–6 и 6–12 месяцев, соответственно. Однако скорость роста может колебаться в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного

			лечения длительных хронических инфекций в редких случаях может сохраняться деформация ногтей.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией		200–400 мг один раз в сутки	Лечение необходимо начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения количества нейтрофилов более 1000 клеток в 1 мм ³ .

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. ниже).

Пациенты с нарушением функции почек

Флуконазол выводится из организма преимущественно с мочой в неизменном виде. 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 ниже следующей таблицей:

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

Пациентам, находящимся на гемодиализе, необходимо после каждого сеанса принимать 100 % рекомендуемой дозы препарата. В дни свободные от гемодиализа пациентам следует принимать меньшую дозу препарата, зависящую от величины клиренса креатинина.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов.

Дети

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и в случае лечения соответствующих инфекций у взрослых, длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологических исследований. Флунол® применяют один раз в сутки.

Информация касательно детей с нарушением функции почек приведена в подразделе «Пациенты с нарушением функции почек». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились (информацию в отношении доношенных новорожденных, у которых часто обнаруживается прежде всего незрелость почек, см. ниже).

Младенцы, дети дошкольного и младшего школьного возраста (от 28 дней от рождения до 11 лет)

Показание	Режим дозирования	Рекомендации
– Кандидоз слизистых оболочек	Начальная доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в сутки	Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять начальную дозу
– Инвазивный кандидоз – Криптококковый менингит	Доза: 6–12 мг/кг один раз 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 один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
– Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с	Доза: 3–12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности

ослабленным иммунитетом		индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в разделе «Взрослые пациенты»)
-------------------------	--	--

Подростки (в возрасте от 12 до 18 лет)

В зависимости от массы тела и стадии полового развития врачу следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является наиболее подходящей 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.

Безопасность и эффективность применения препарата у детей для лечения генитального кандидоза не установлена. Текущие данные по другим показаниям у детей и подростков описаны в разделе 4.8. В случае, если требуется лечение генитального кандидоза у подростков (от 12 до 18 лет), препарат следует назначать согласно режиму дозирования, который используется для взрослых пациентов.

Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней)

Выведение флуконазола у новорожденных происходит медленно. Фармакокинетических данных по дозировке для доношенных новорожденных очень мало.

Возрастная группа	Режим дозирования	Рекомендации
Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней)	Каждые 72 часа применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев, детей дошкольного и школьного возраста	Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 72 часа
Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней)	Каждые 48 часов применяется та же доза в мг/кг, что и для младенцев, детей дошкольного и школьного возраста	Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 48 часов

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку в соответствии с возрастом, массой тела и дозой. Препарат в форме капсул не предназначен для применения у младенцев и маленьких детей.

Флунол® может быть принят независимо от приема пищи.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: имеются сообщения о передозировке флуконазолом, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение: В случае передозировки может быть достаточно проведения симптоматического лечения (в том числе поддерживающие меры и промывания желудка, в случае необходимости). Флуконазол выводится в основном через почки, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по применению этого препарата, проконсультируйтесь с врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто

- Головная боль
- Боль в животе, рвота, диарея, тошнота
- Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы, повышение щелочной фосфатазы крови
- Сыпь

Нечасто

- Анемия
- Снижение аппетита
- Сонливость, бессонница
- Судороги, парестезия, головокружение, извращение вкуса
- Головокружение
- Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту
- Холестаз, желтуха, повышение билирубина
- Лекарственная сыпь (включая фиксированную лекарственную сыпь), крапивница, кожный зуд, повышенное потоотделение
- Миалгия
- Утомляемость, недомогание, астения, лихорадка

Редко

- Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
- Анафилаксия
- Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия
- Тремор
- Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT
- Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение

- Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция

Неизвестно

- сыпь, высокая температура тела и увеличенные лимфатические узлы (синдром DRESS или синдром лекарственной гиперчувствительности).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит

активное вещество – флуконазол, 350 мг,

вспомогательные вещества: сахароза, кислота лимонная моногидрат, натрия цитрата дигидрат, глицерин, метилпарабен, пропилпарабен, апельсиновый ароматизатор, вода очищенная.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный бесцветный сироп со вкусом апельсина

Форма выпуска и упаковка

70 мл препарата помещают в стеклянный флакон оранжевого цвета с завинчивающейся пластмассовой крышкой с контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с мерной ложкой или мерным стаканом и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона с голограммой фирмы - производителя.

Срок хранения

3 года

Период применения после первого вскрытия не более 14 дней.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: +7 (727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: +7 (727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: +7 (727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz