

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол Сандоз®

наименование лекарственного препарата

капсулы, 150 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 14 01 19 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой; - одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); - одновременное применение с препаратами, увеличивающими	Противопоказания - повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой; - одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); - одновременное применение с препаратами, увеличивающими

Старая редакция	Новая редакция
интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин и амиодарон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); • непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы; • детский возраст до 18 лет (для данной лекарственной формы). Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.	интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); • дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; • детский возраст до 18 лет (для данной лекарственной формы). Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Старая редакция	Новая редакция
Необходимо рассматривать эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки	Необходимо рассматривать эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер,

Старая редакция	Новая редакция
сердца. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.	артрогрипоз и врожденные пороки сердца. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным. Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормление грудью после многократного приема или приема высокой дозы

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту	флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца. Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту

Старая редакция	Новая редакция
возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: <u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u> нечасто: кожный зуд, крапивница, отеки, редко: ангионевротический отек, отек лица. <u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u> нечасто: анемия; редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> часто: головная боль; нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, бессонница, парестезия, сонливость; редко: тремор. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u>	возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: <u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u> редко: анафилаксия (включая ангионевротический отек). <u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u> редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> часто: головная боль; нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, бессонница, парестезия, сонливость; редко: тремор. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u> редко: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»

Старая редакция	Новая редакция
<i>редко</i>: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто</i>: боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i>: диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта. <u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>часто</i>: повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; <i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаза, желтуха*; <i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом.	(torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто</i>: боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i>: диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта. <u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>часто</i>: повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; <i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаза, желтуха*; <i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом. <u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u> <i>нечасто</i>: снижение аппетита;

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u>	<i>редко:</i> повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.
<i>нечасто:</i> снижение аппетита; <i>редко:</i> повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.	<u>Нарушения со стороны кожных покровов</u>
<u>Нарушения со стороны кожных покровов</u>	<i>часто:</i> сыпь;
<i>часто:</i> сыпь;	<i>нечасто:</i> кожный зуд, крапивница, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь), повышенное потоотделение;
<i>нечасто:</i> лекарственная сыпь, повышенное потоотделение;	<i>редко:</i> эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, отек лица, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез;
<i>редко:</i> эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез.	<i>частота неизвестна:</i> лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).
<u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u>	<u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u>
<i>нечасто:</i> миалгия.	<i>нечасто:</i> миалгия.
<u>Прочие</u>	<u>Прочие</u>
<i>нечасто:</i> слабость, астения,	<i>нечасто:</i> слабость, астения,
повышенная утомляемость,	повышенная утомляемость,
лихорадка,	лихорадка, вертиго.
<i>частота неизвестна:</i> повышенная потливость, вертиго.	У некоторых больных, особенно страдающих серьезными
У некоторых больных, особенно страдающих серьезными	

Старая редакция	Новая редакция
заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены. Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.	заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены. Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном приеме.	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении.
Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: <u>Цизаприд</u>: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со	Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: <u>Цизаприд</u>: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со

Старая редакция	Новая редакция
стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан. <u>Терфенадин</u>: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).	стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано. <u>Терфенадин</u>: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином

Старая редакция	Новая редакция
Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить, под тщательным контролем. <u>Астемизол</u>: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано. <u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение	противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить, под тщательным контролем. <u>Астемизол</u>: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано. <u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может

Старая редакция	Новая редакция
плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de	приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску

Старая редакция	Новая редакция
pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. <u>Амиодарон</u>: совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). <i>Следует соблюдать осторожность, и возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:</i> <u>Препараты, влияющие на флуконазол:</u> <u>Гидрохлоротиазид</u>: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности	развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. <i>Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:</i> <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется. <i>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:</i> <u>Амиодарон</u>: Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать

Старая редакция	Новая редакция
не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. <u>Рифампицин:</u> одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. <u>Препараты, на которые влияет флуконазол:</u> Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами	осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг). <i>Следует соблюдать осторожность, и возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:</i> <u>Препараты, влияющие на флуконазол:</u> <u>Гидрохлоротиазид:</u> многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. <u>Рифампицин:</u> одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %.

Старая редакция	Новая редакция
СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил</u>: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента СYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. <u>Амитриптилин, нортриптилин</u>: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с	У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. <u>Препараты, на которые влияет флуконазол</u>: Флуконазол является мощным ингибитором изофермента СYP2C19 цитохрома Р450 и умеренным ингибитором изоферментов СYP2C9 и СYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий

Старая редакция	Новая редакция
флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. <u>Амфотерицин В</u>: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной <i>C. albicans</i>, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной <i>Cryptococcus neoformans</i> и антагонизм при системной инфекции, вызванной <i>A. fumigatus</i>. Клиническое значение данных результатов не ясно. <u>Антикоагулянты</u>: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих	эффект флуконазола сохраняется в течение 4 - 5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил</u>: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. <u>Амитриптилин, нортриптилин</u>: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. <u>Амфотерицин В</u>: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной <i>C. albicans</i>, отсутствие

Старая редакция	Новая редакция
кумариновые антикоагулянты и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина. <u>Азитромицин</u>: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. <u>Бензодиазепины</u> (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует	взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной <i>Cryptococcus neoformans</i> и антагонизм при системной инфекции, вызванной <i>A. fumigatus</i>. Клиническое значение данных результатов не ясно. <u>Антикоагулянты</u>: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин</u>: при одновременном применении внутрь флуконазола в

Старая редакция	Новая редакция
наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 25-50 % и период полувыведения - на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин</u>: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин</u>: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению	однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. <u>Бензодиазепины (короткого действия)</u>: после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20 - 32 % и период полувыведения - на 25 – 50 % благодаря угнетению метаболизма

Старая редакция	Новая редакция
невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами. <u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. <u>Циклоспорин:</u> у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном	триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин:</u> флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин:</u> совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами. <u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин,

Старая редакция	Новая редакция
применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид</u>: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. <u>Фентанил</u>: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с	амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. <u>Циклоспорин</u>: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид</u>: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом

Старая редакция	Новая редакция
ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или	риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. <u>Фентанил:</u> имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью

Старая редакция	Новая редакция
если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Лозартан</u>: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон</u>: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</u>: $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном	выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Олапариб</u>: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию олапариба. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо снизить дозу олапариба до 200 мг 2 раза в сутки. <u>Эверолимус</u>: несмотря на то, что исследования <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> не проводились, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4.

Старая редакция	Новая редакция
применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. <u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального	<u>Лозартан:</u> флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон:</u> флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):</u> $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). <u>Целекоксиб:</u> при одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба

Старая редакция	Новая редакция
контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин</u>: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью	увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. <u>Пероральные контрацептивы</u>: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC

Старая редакция	Новая редакция
обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизонем и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин</u>: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных,	этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин</u>: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после

Старая редакция	Новая редакция
одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир:</u> AUC повышается приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины	трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизонем и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин:</u> одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир:</u> AUC повышается приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на

Старая редакция	Новая редакция
(хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу	55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола

Старая редакция	Новая редакция
такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. <u>Теofilлин</u>: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб</u>: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.	и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус</u>: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутри и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкрестина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. <u>Зидовудин:</u> при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %,	<u>Теofilлин:</u> при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб:</u> экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать

Старая редакция	Новая редакция
соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. <u>Вориконазол</u> (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов.	концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. <u>Зидовудин:</u> при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после

Старая редакция	Новая редакция
Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. <u>Ивакафтор</u>: сочетанное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), усиливает воздействие ивакафтора в 3 раза и воздействие гидроксиметил-ивакафтора (M1) – в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме <u>с пищей, циметидином, антацидами</u>, а также после <u>тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола;	терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. <u>Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4):</u> одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

Старая редакция	Новая редакция
взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно. Если Вы применяете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Флуконазол Сандоз[®], проконсультируйтесь с врачом.	<u>Ивакафтор</u>: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме <u>с пищей, циметидином, антацидами</u>, а также после <u>тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными

Старая редакция	Новая редакция
	средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно. Если Вы применяете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Флуконазол Сандоз[®], проконсультируйтесь с врачом.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»



Слизкова К.Ш.

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол Сандоз®

наименование лекарственного препарата

капсулы, 50 мг, 100 мг, 200 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 14 01 19 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой; - одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); - одновременное применение с препаратами, увеличивающими	Противопоказания - повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой; - одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); - одновременное применение с препаратами, увеличивающими

Старая редакция	Новая редакция
интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин и амиодарон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); • непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы; • детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.	интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); • дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; • детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Старая редакция	Новая редакция
Необходимо рассматривать эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки	Необходимо рассматривать эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер,

Старая редакция	Новая редакция
сердца. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.	артрогрипоз и врожденные пороки сердца. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным. Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормление грудью после многократного приема или приема высокой дозы

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту	флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца. Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту

Старая редакция	Новая редакция
возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: <u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u> нечасто: кожный зуд, крапивница, отеки, редко: ангионевротический отек, отек лица. <u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u> нечасто: анемия; редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> часто: головная боль; нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, бессонница, парестезия, сонливость; редко: тремор. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u>	возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: <u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u> редко: анафилаксия (включая ангионевротический отек). <u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u> редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> часто: головная боль; нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, бессонница, парестезия, сонливость; редко: тремор. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u> редко: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»

Старая редакция	Новая редакция
<i>редко</i>: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто</i>: боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i>: диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта. <u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>часто</i>: повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; <i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаза, желтуха*; <i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом.	(torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто</i>: боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i>: диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта. <u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>часто</i>: повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; <i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаза, желтуха*; <i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом. <u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u> <i>нечасто</i>: снижение аппетита;

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u>	<i>редко:</i> повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.
<i>нечасто:</i> снижение аппетита;	<u>Нарушения со стороны кожных покровов</u>
<i>редко:</i> повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.	<i>часто:</i> сыпь;
<u>Нарушения со стороны кожных покровов</u>	<i>нечасто:</i> кожный зуд, крапивница, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь), повышенное потоотделение;
<i>часто:</i> сыпь;	<i>редко:</i> эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез;
<i>нечасто:</i> лекарственная сыпь, повышенное потоотделение;	<i>частота неизвестна:</i> лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).
<i>редко:</i> эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез.	<u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u>
<u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u>	<i>нечасто:</i> миалгия.
<i>нечасто:</i> миалгия.	<u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u>
<u>Прочие</u>	<i>нечасто:</i> миалгия.
<i>нечасто:</i> слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка,	<u>Прочие</u>
<i>частота неизвестна:</i> повышенная потливость, вертиго.	<i>нечасто:</i> слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.
У некоторых больных, особенно страдающих серьезными	У некоторых больных, особенно страдающих серьезными

Старая редакция	Новая редакция
заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.	заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном приеме.	Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении.
Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:	Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:
<u>Цизаприд</u> : при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к	<u>Цизаприд</u> : при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к

Старая редакция	Новая редакция
выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан. <u>Терфенадин</u>: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить, под тщательным контролем. <u>Астемизол</u>: одновременное применение флуконазола с	выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано. <u>Терфенадин</u>: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Старая редакция	Новая редакция
астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации атемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение атемизола и флуконазола противопоказано. <u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное	<u>Атемизол</u>: одновременное применение флуконазола с атемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации атемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение атемизола и флуконазола противопоказано. <u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой

Старая редакция	Новая редакция
применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.	тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение

Старая редакция	Новая редакция
<u>Амиодарон</u>: совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодорона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). <i>Следует соблюдать осторожность, и возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:</i> <u>Препараты, влияющие на флуконазол:</u> <u>Гидрохлоротиазид</u>: многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно	флуконазола и эритромицина противопоказано. <i>Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:</i> <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется. <i>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:</i> <u>Амиодарон</u>: применение амиодорона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг).

Старая редакция	Новая редакция
диуретики, однако врачу следует это учитывать. <u>Рифампицин:</u> одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. <u>Препараты, на которые влияет флуконазол:</u> Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим,	<i>Следует соблюдать осторожность, и возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:</i> <u>Препараты, влияющие на флуконазол:</u> <u>Гидрохлоротиазид:</u> многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. <u>Рифампицин:</u> одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать

Старая редакция	Новая редакция
следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил:</u> отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. <u>Амитриптилин, нортриптилин:</u> увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу	целесообразность увеличения дозы флуконазола. <u>Препараты, на которые влияет флуконазол:</u> Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4 - 5 дней после отмены

Старая редакция	Новая редакция
амитриптилина/нортриптилина. <u>Амфотерицин В</u>: в исследованиях на мышцах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной <i>C. albicans</i>, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной <i>Cryptococcus neoformans</i> и антагонизм при системной инфекции, вызванной <i>A. fumigatus</i>. Клиническое значение данных результатов не ясно. <u>Антикоагулянты</u>: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое	препарата в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил</u>: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. <u>Амитриптилин, нортриптилин</u>: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. <u>Амфотерицин В</u>: в исследованиях на мышцах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной <i>C. albicans</i>, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной <i>Cryptococcus</i>

Старая редакция	Новая редакция
время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина. <u>Азитромицин</u>: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. <u>Бензодиазепины</u> (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепаина.	<i>neoformans</i> и антагонизм при системной инфекции, вызванной <i>A. fumigatus</i>. Клиническое значение данных результатов не ясно. <u>Антикоагулянты</u>: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол при одновременном применении с варфарином повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин</u>: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе

Старая редакция	Новая редакция
При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 25-50 % и период полувыведения - на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин:</u> флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин:</u> совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении	1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. <u>Бензодиазепины</u> (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20 – 32 % и период полувыведения - на 25 - 50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

Старая редакция	Новая редакция
лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами. <u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. <u>Циклоспорин:</u> у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется	<u>Карбамазепин:</u> флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин:</u> совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами. <u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом

Старая редакция	Новая редакция
контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид:</u> при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. <u>Фентанил:</u> имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. <u>Галофантрин:</u> флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие	CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. <u>Циклоспорин:</u> у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид:</u> при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Старая редакция	Новая редакция
аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется	<u>Фентанил:</u> имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо

Старая редакция	Новая редакция
подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Лозартан:</u> флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон:</u> флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):</u> $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).	контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Олапариб:</u> умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию олапариба. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо снизить дозу олапариба до 200 мг двараза в сутки. <u>Эверолимус:</u> несмотря на то, что исследования <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> не проводились, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4. <u>Лозартан:</u> флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74),

Старая редакция	Новая редакция
При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. <u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на	который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон:</u> флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):</u> $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Старая редакция	Новая редакция
уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.	Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП.
<u>Фенитоин:</u> одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью	<u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC

Старая редакция	Новая редакция
обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин</u>: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных,	этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин</u>: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии.

Старая редакция	Новая редакция
одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир:</u> AUC повышается приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных	Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин:</u> одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир:</u> AUC повышается приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием

Старая редакция	Новая редакция
препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол,	печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность

Старая редакция	Новая редакция
следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. <u>Теofilлин:</u> при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофациитиниб:</u> экспозиция тофациитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может	развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутри и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. <u>Теofilлин:</u> при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса

Старая редакция	Новая редакция
понадобиться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.	теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб:</u> экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким

Старая редакция	Новая редакция
<u>Зидовудин:</u> при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.	образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.
<u>Вориконазол</u> (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC	<u>Зидовудин:</u> при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней

Старая редакция	Новая редакция
вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. <u>Ивакафтор</u>: сочетанное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), усиливает воздействие ивакафтора в 3 раза и воздействие гидроксиметил-ивакафтора (M1) – в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с <u>пищей</u>, <u>циметидином</u>, <u>антацидами</u>, а также <u>после тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного	больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. <u>Вориконазол</u> (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

Старая редакция	Новая редакция
мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.	<u>Ивакафтор</u>: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с <u>пищей</u>, <u>циметидином</u>, <u>антацидами</u>, а также <u>после тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными

Старая редакция	Новая редакция
	средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»



Слизкова К.Ш.