

Состав

действующее вещество: fluconazole;

1 капсула содержит флуконазол 150 мг;

другие составляющие: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза;

оболочка:

капсулы по 150 мг – желатин, титана диоксид (Е 171), хинолиновый желтый (Е 104), эритрозин (Е 127).

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 150 мг: жесткие желатиновые капсулы желтого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ J02A C01.

Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол является противогрибковым средством триазолового класса. Первичным механизмом его действия является угнетение грибкового альфа-ланостерол-деметиличивания, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол более селективен к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем к различным системам ферментов цитохрома Р450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных

стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответ на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследования взаимодействия с антипирином показали, что применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность in vitro

Флуконазол in vitro демонстрирует наиболее часто встречающиеся противогрибковую активность в отношении видов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* проявляет пониженную чувствительность к флуконазолу, тогда как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу.

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

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств

Согласно результатам исследований на животных существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (приблизительно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени – кандидемии. Аналогично лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, обладающих одним или более механизмами резистентности, что негативно влияет на эффективность in vivo и в клинической практике. Были сообщения о суперинфекциях видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто имеют с самого начала пониженную чувствительность (*C. glabrata*) или стойкость к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). Такие инфекции могут нуждаться в альтернативной противогрибковой терапии.

Контрольные точки (в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по исследованиям чувствительности к антимикробным средствам).

Основываясь на исследовании фармакокинетической/фармакодинамической информации, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, были определены контрольные точки для флуконазола для микроорганизмов рода *Candida*. Они были распределены на контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетической/фармакодинамической информации и не зависят от распределения на определенные виды по минимальной ингибирующей концентрации и на контрольные точки, связанные с определенным видом. , которые чаще всего ассоциируются с инфекциями у человека Эти контрольные точки приведены ниже.

Противогрибковое средство	Контрольные точки, связанные с определенным видом $S \leq / R >$					Контрольные точки, не связанные с определенным видом $S \leq / R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствительный;

R=резистентный;

α – контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетической/фармакодинамической информации и не зависят от распределения на определенные виды по минимальной ингибирующей концентрации. Их исследовали только у микроорганизмов, у которых нет специфической контрольной точки;

– исследования чувствительности не рекомендованы, поскольку данный вид не является целью лекарственной терапии;

IE – доказательств того, является ли данный вид целью лекарственной терапии, недостаточно.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны при внутривенном и пероральном применении.

Абсорбция

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при введении препарата. Одновременное употребление пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1,5 ч после приема препарата натощак. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная 90% концентрация достигается на 4–5 сут лечения препаратом при многократном применении 1 раз в сутки. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день погрузочной дозы, что вдвое превышает обычную суточную дозу.

Распределение

Объем распределения примерно равен общему содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11–12%).

Флуконазол хорошо проникает во все изучаемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте похож на концентрацию препарата в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол скапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола в 7-й день лечения составляла 23,4 мкг/г; через 7 дней после приема следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 мес применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г у здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей спустя 6 месяцев после завершения терапии.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется в незначительной степени. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также мощным ингибитором изофермента CYP2C19.

Вывод

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% введенной дозы находится в моче в неизмененном состоянии. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

Длительный период полувыведения из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при влагалищном кандидозе, а также применения препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Лактация

Концентрации флуконазола в плазме крови и материнском молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг препарата Флуконазол-КР оценивали в ходе фармакокинетического исследования с участием десяти женщин в период лактации, которые временно или постоянно прекратили кормить грудных детей. В материнском молоке флуконазол обнаружили в средней концентрации примерно 98% от той, что отмечали в плазме матери. Через 5,2 ч после приема дозы средняя пиковая концентрация в материнском молоке составляла 2,61 мг/л. Суточная доза флуконазола, полученная младенцем из материнского молока (если принять среднее потребление молока за 150 мл/кг/сутки), рассчитана на основе средней пиковой концентрации в молоке, равная 0,39 мг/кг/сутки, составляет примерно 40% от дозы, рекомендованной новорожденным (возрастом < 2 недели), или 13% от дозы, рекомендованной младенцам для лечения кандидоза слизистых.

Дети

Данные по фармакокинетике были оценены у 113 детей во время 5 исследований: 2 исследования разового применения, 2 исследования многократного применения и 1 исследования недоношенных новорожденных.

После введения 2–8 мг/кг флуконазола детям от 9 месяцев до 15 лет AUC составляла около 38 мкг*ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировался между 15 и 18 ч; объем распределения составил 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, составлявший примерно 24 ч, был после разового применения флуконазола. Этот показатель сопоставим с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после разового применения дозы 3 мг/кг внутривенно детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у пациентов этой возрастной группы составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола новорожденным ограничивается фармакокинетическими исследованиями 12 недоношенных детей со сроком гестации примерно 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 ч (от 9 до 36 ч); средняя масса тела при рождении составила 900 г (от 750 до 1100 г). Для 7 пациентов протокол исследования был выполнен. Максимум 5 в/в инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (44-185) в первый день, затем уменьшился до 53 часов (30-131) в 7-й день и до 47 (27-68) в 13-й день. Площадь под кривой (мкг*ч/мл) составляла 271 (173-385) в первый день, увеличилась до 490 (292-734) на 7-й день, затем уменьшилась до 360 (167-566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составил 1183 (1070-1470) в первый день, увеличивался до 1184 (510-2130) на 7-й день и до 1328 (1040-1680) на 13-й день.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетическое исследование проводили с участием 22 пациентов (возрастом от 65 лет), применявших 50 мг флуконазола перорально. 10 пациентов одновременно применяли диуретики. С_{тах} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась в течение 1,3 ч после применения флуконазола. Средняя AUC составляла 76,4±20,3 мкг*ч/мл. Средний период полувыведения составляет 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев младшего возраста. Одновременное применение диуретиков не оказывало значительного влияния на С_{тах} и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, который экскретировался с мочой в неизмененном виде (0-24 часа, 22%), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пациентов данной возрастной группы были ниже чем

аналогичные показатели у младших добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функций почек.

Показания

Флуконазол-КР показан для лечения таких грибковых инфекций у взрослых (см. раздел «Фармакодинамика»):

- криптококковый менингит (см. раздел «Особенности применения»);
- кокцидиоидоз (см. раздел «Особенности применения»);
- инвазивные кандидозы;
- кандидозы слизистых, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз полости рта (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности гигиены полости рта или местной терапии;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не целесообразна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не целесообразна;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда показано применение системной терапии;
- дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств не целесообразно.

Флуконазол-КР показан для профилактики таких заболеваний у взрослых как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случая в год);
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, получающими химиотерапию или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) (см. «Фармакологические свойства. Фармакодинамика»).

Флуконазол-КР показан детям для лечения кандидозов слизистых (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового

менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с пониженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. раздел «Особенности применения»).

Применять лекарственное средство в форме капсул этой категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно возможно в возрасте от 5 лет.

Терапию препаратом Флуконазол-КР можно приступать к получению результатов культуральных и других лабораторных исследований; однако после получения результатов противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или любому из вспомогательных веществ препарата, указанным в разделе «Состав».
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, принимающим флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина) (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» »).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано применение флуконазола и нижеупомянутых лекарственных средств.

Цизаприд: сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, одновременно применявших флуконазол и цизаприд. Контролируемое исследование показало, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и к продлению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. «Противопоказания»).

Терфенадин: из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс, у пациентов, применяющих азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут не было обнаружено удлинение интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг/сут продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг/сут значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместимое применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с противопоказанным терфенадином (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях – пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. "Противопоказания").

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано (см. «Противопоказания»).

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано (см. "Противопоказания").

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и лекарственных средств.

Галофантрин: флуконазол может привести к повышению концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная

желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации этих лекарственных средств (см. раздел «Особенности применения»).

Совместное применение флуконазола и лекарственных средств требует осторожности

Амиодарон: одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Флуконазол следует с осторожностью применять вместе с амиодароном, особенно при назначении высокой дозы флуконазола (800 мг).

Совместное применение флуконазола и лекарственных средств требует осторожности и корректировки дозы.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Исследования взаимодействия продемонстрировали, что пероральное применение флуконазола одновременно с употреблением пищи, приемом циметидина, антацидов или последующим облучением всего тела для пересадки костного мозга не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращало период полувыведения на 20%. Поэтому для пациентов, применяющих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Гидрохлоротиазид: в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременно многократное применение гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, получавшим флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола для пациентов, одновременно получающих мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является умеренным ингибитором цитохрома P450 (CYP) изофермента 2C9 и 3A4. Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, метаболизирующихся CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с

осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать состояние пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения (см. «Противопоказания»).

Альфентанил: при одновременном применении альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным иммунитетом дало следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщали о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно применяющих кумариновые антикоагулянты или инданедион. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаолом: назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периоду полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триаолома перорально приводило к повышению AUC и периоду полувыведения триаолома в 4,4 и 2,3 раза

соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама. Если пациенту, проходящему курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

Карбамазепин: флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и приводит к повышению уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Есть риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендован тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг/сут) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться уменьшение дозы целекоксиба вдвое.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, ввиду риска повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: сообщали об одном летальном случае интоксикации фентанилом в результате возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Кроме того, в исследовании с участием здоровых добровольцев было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемые CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемые CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом по поводу возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. При значительном повышении уровня креатинкиназы, а также при диагностировании

или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменные концентрации олапариба; их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапариба ограничивают 200 мг дозами дважды в сутки.

Иммуносупрессоры (например циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус)

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию и циклоспорин AUC. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при уменьшении дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: хотя исследования in vitro и in vivo не проводились, известно, что флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови из-за угнетения CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и P-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при корректировке дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за угнетения метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол ингибирует метаболизм лозартана к его активному метаболиту (Е-31 74), что приводит большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения лозартана. Рекомендуется проводить постоянный мониторинг АД у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может потребоваться корректировка дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): при одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81% по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C_{max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82% по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол может повышать системную экспозицию других НПВП, метаболизирующихся CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически проводить мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{min} на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: сообщали о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшая после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, привело к усилению активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые длительное время одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после прекращения применения флуконазола.

Рифабутин: флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщали о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и из-за ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они

могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавера.

Производные сульфонилмочевины: при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин: в плацебо-контролируемом исследовании взаимодействия препаратов применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. За пациентами, применяющими теофиллин в высоких дозах или имеющими повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить наблюдение по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Тофацитиниб: влияние тофацитиниба возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и мощному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

Алкалоиды барвинка: хотя соответствующих исследований не проводили, флуконазол, вероятно, из-за ингибирования CYP3A4, может вызвать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

Витамин А: сообщали, что у пациента, одновременно применявшего трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумора головного мозга; данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства могут применяться одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC₀₋₂₄ вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%)

соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по побочным эффектам, ассоциированным с вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, применяющими такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать развитие побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: в ходе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий обнаружено не было.

Пероральные контрацептивы: проводили 2 фармакокинетических исследования многократного применения флуконазола и комбинированного перорального контрацептива. При применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела – на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли влияет на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор: сопутствующее применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, одновременно применяющих умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности применения

Кандидоз. Исследования показали растущую распространенность инфекций, вызванных другими видами *Candida*, кроме *C. albicans*. Они часто по своей природе устойчивы (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют

пониженную чувствительность к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут нуждаться в альтернативной противогрибковой терапии из-за неэффективности лечения. Таким образом, врачи рекомендуют принимать во внимание распространенность стойкости к флуконазолу у разных видов *Candida*.

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому Флуконазол-КР не следует использовать для лечения дерматофитии.

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушением функций почек препарат следует применять с осторожностью (см. «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, приводит к недостаточности надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизолом, описана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействий» «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функций печени следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не была отмечена ее явная зависимость от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение за развитием более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует прекратить и проконсультироваться с врачом.

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

Флуконазол удлиняет QT-интервал путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I_{Kr}). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например, амиодарона) может усиливаться в результате угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата Флуконазол-КР. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Флуконазол-КР следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, пролонгирующими интервал QTс и метаболизируемыми с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Дерматологические реакции. При применении флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о реакции лекарственных средств с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром). Пациенты со СПИДом более подвержены развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует

прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются сыпь на коже, за его состоянием следует тщательно наблюдать, а в случае развития буллезной сыпи или мультиформной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщали о развитии анафилактических реакций (см. «Противопоказания»).

Цитохром P450. Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является сильным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно применяющих Флуконазол-КР и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизируемые с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать состояние пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вспомогательные вещества. Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует применять.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования влияния препарата Флуконазол-КР на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводились.

Пациентам следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог (см. раздел «Побочные реакции») при применении препарата Флуконазол-КР. При развитии подобных симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра беременности.

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получавших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг в первом триместре, не показывают увеличения общего риска пороков развития плода.

В одном крупном надзорном когортном исследовании влияние орального флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышенным риском развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг по сравнению с женщинами, получающими местные азолы, и примерно 4 дополнительных случая на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05-1,58) для 150 мг перорального приема флуконазола и 1,98 (95% ДИ 1,23-3,17) для доз свыше 450 мг флуконазола.

Сообщали о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечолучевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400–800 мг/сут). Лечение кокцидиоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

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

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, которые могут угрожать жизни.

Кормление грудью

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации подобной уровню в плазме крови (см. раздел «Фармакокинетика»). Кормление грудью можно продолжать после однократного применения обычной дозы флуконазола, составляющей 150 мг. Кормить не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате Флуконазол-КР и любые потенциальные побочные эффекты препарата Флуконазол-КР или основного заболевания матери для ребенка, получающего грудное вскармливание.

Фертильность

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и крыс.

Способ применения и дозы

Доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. В большинстве случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения препарата.

При необходимости многократного применения препарата лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

Флуконазол-КР применять в зависимости от лекарственной формы перорально (капсулы) или внутривенно путем инфузии (раствор для инфузий). Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости изменять суточную дозу препарата при изменении пути его применения с перорального на внутривенное и наоборот.

Капсулы следует глотать целиком. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Взрослые

Криптококкоз

- Лечение криптококкового менингита: погрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза – 200–400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6–8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в сутки в течение неограниченного времени.

Кокцидиоз

Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 11–24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут.

Инвазивные кандидозы

- Погрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза – 400 мг 1 раз в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов

гемокультуры и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых

- Кандидоз ротоглотки: погрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 7–21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидоз пищевода: погрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 14–30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200–400 мг 1 раз в сутки в течение 7–21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения может быть увеличена.
- Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50–100 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

Предупреждение рецидива кандидоза слизистых у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития.

- Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100–200 мг 1 раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения не ограничена для пациентов с угнетенным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией

Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения количества нейтрофилов более 1000/мм³.

Генитальные кандидозы

- острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: рекомендуемая доза составляет 150 мг разово.
- лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 или более случаев в год): рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение

6 месяцев.

Дерматомикоз

- Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может занять до 6 недель.
- Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 нед или 50 мг/сут в течение 2-4 нед.
- Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависит от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций, форма ногтя иногда остается измененной.

Пациенты пожилого возраста

Дозу следует подбирать в зависимости от состояния функций почек (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью

Флуконазол-КР выводится из организма преимущественно с мочой в неизмененном виде. При однократном применении корректировать дозу флуконазола не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функций почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показания) следует рассчитывать согласно таблице ниже:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
> 50	100%
≤ 50 (без гемодиализа)	50%

Гемодиализ	100% после каждого гемодиализа
------------	--------------------------------------

Пациенты, находящиеся на регулярном гемодиализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функций печени

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функций печени, поскольку информации о применении флуконазола этой категории пациентов недостаточно (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Дети

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, продолжительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Флуконазол-КР использовать 1 раз в сутки.

Дозировка препарата для детей с нарушением функций почек приведена в разделе «Пациенты с почечной недостаточностью».

Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью.

Дети от 12 лет

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует оценить, какая доза препарата (для взрослых или для детей) оптимальна для пациента. Клинические данные свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению со взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг взрослым и 3, 6 и 12 мг/кг 1 раз в сутки детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Эффективность и безопасность применения препарата для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены. Имеющаяся в настоящее время информация приведена в разделе «Побочные реакции». Если требуется применение

препарата подросткам (возрастом от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

Дети от 5 до 11 лет

Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сутки, поддерживающая доза – 3 мг/кг/сутки. Начальную дозу можно применять в первый день для более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза препарата составляет 6–12 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском развития: доза препарата составляет 6 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3–12 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от выраженности и длительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

Дети

Применять лекарственное средство в форме капсул этой категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, которая обычно возможна в возрасте от 5 лет (см. Способ применения и дозы).

Передозировка

Получены сообщения о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидальном поведении.

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

Флуконазол в значительной степени экскретируется с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Побочные реакции

Чаше (>1/10) сообщали о таких побочных реакциях: головные боли, боли в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы

(АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы крови, сыпь.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить из имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы

Редко: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные нарушения

Нечасто: понижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Психические нарушения

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы

Часто: головные боли.

Нечасто: судороги, парестезия, головокружение, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

Нечасто: вертиго.

Со стороны сердца

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT (см. «Особенности применения»).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в брюшной полости, тошнота, диарея, рвота.

Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Гепатобилиарные расстройства

Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы (см. «Особенности применения»).

Нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина (см. раздел «Особенности применения»).

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение (см. «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожной ткани

Часто: сыпь (см. раздел «Особенности применения»).

Нечасто: медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, зуд, повышенное потоотделение (см. «Особенности применения»).

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция (см. раздел «Особенности применения»).

Неизвестно: медикаментозная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований с участием детей сопоставимы с таковыми у взрослых.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный

мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого лекарственного средства. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями местного законодательства.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Упаковка

Капсулы по 150 мг: по 1 капсуле в блистере, в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Химфармзавод «Красная звезда».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

61010, г. Харьков, ул. Гордиенковская, 1.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).