

## **Состав**

*действующее вещество:* fluconazole;

1 капсула содержит флуконазола 100 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный, лактоза моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, желатин, титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы с корпусом и крышечкой белого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Механизм действия. Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилования, опосредованного цитохромом P450, 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 является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к разнообразным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Чувствительность *in vitro*. Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность в отношении видов *Candida*, наиболее часто встречающихся (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

*C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* к нему резистентна. 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*.

## **Фармакокинетика**

Абсорбция. Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень лекарственного средства в плазме крови и системная биодоступность превышают 90 % уровень флуконазола в плазме крови, который достигается при внутривенном введении лекарственного средства. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание лекарственного средства при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1,5 часа после приема лекарственного средства. Концентрация лекарственного средства в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90 % достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы, вдвое превышающей обычную суточную дозу.

Распределение. Объем распределения приблизительно равняется общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11–12 %). Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации лекарственного средства 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 накапливается в роговом слое.

Биотрансформация. Флуконазол метаболизируется незначительно – лишь около 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP 2C19.

Экскреция. Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть лекарственного средства выводится почками, причем 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не выявлено. Длительный период полувыведения лекарственного средства из плазмы крови позволяет разовый прием лекарственного средства при вагинальном кандидозе, а также применение лекарственного средства 1 раз в неделю при других показаниях.

## Фармакокинетика в особых категориях пациентов.

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, в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

## Пациенты пожилого возраста.

Изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста, очевидно, зависят от параметров функции почек.

## **Показания**

### Взрослые.

*Лечение:* криптококковый менингит; кокцидиоидоз; инвазивные кандидозы; кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки, пищевода, кандидурию, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек; хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств; вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не уместна; кандидозный баланит, когда местная терапия не уместна; дерматомикозы, включая микоз стоп, гладкой кожи, паховый дерматомикоз, разноцветный лишай, кандидозные инфекции кожи, когда системная терапия не уместна; дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств не является уместным.

*Профилактика:* рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития; рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;

снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случаев в год); профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

### Дети.

*Лечение:* криптококковый менингит; кандидозы слизистых оболочек; инвазивные кандидозы.

*Профилактика* кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом.

Лекарственное средство можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию лекарственным средством можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальное лечение следует скорректировать соответствующим образом.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к другим компонентам лекарственного средства;
- одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, применяющим флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (по результатам исследования взаимодействия многократного применения);
- одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозиды, хинидина и эритромицина).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Противопоказано одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.*

*Цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, эритромицин:* одновременное применение вышеуказанных лекарственных средств и флуконазола может привести к удлинению интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» и, как следствие, к внезапной смерти. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

*Терфенадин:* при применении флуконазола в дозе 200 мг в день одновременно с терфенадином не было обнаружено удлинение интервала QT. Одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг в сутки и выше с терфенадином значительно повышает его уровень в плазме крови, что может привести к тяжелым сердечным аритмиям, вызванным удлинением интервала QT. При

одновременном применении флуконазола в дозе ниже 400 мг в сутки с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента. Одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг в сутки с терфенадином противопоказано.

*Амиодарон:* одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к угнетению метаболизма амиодарона. Наблюдалась связь между применением амиодарона и удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано.

*Одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств не рекомендуется.*

*Галофантрин:* флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств потенциально может приводить к развитию кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

*Одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы.*

*Влияние других лекарственных средств на флуконазол.* Исследования взаимодействия продемонстрировали, что одновременное употребление пищи, применение циметидина, антацидов или дальнейшее облучение всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

*Рифампицин:* одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращало период полувыведения флуконазола на 20 %. При одновременном применении лекарственных средств может потребоваться повышение дозы флуконазола.

*Гидрохлоротиазид:* в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40 %. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

*Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.*

*Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C9 и CYP3A4:* флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. При одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9 и CYP3A4 в том числе алкалоидов барвинка, альфентанила, блокаторов кальциевых каналов, эверолимуса, сиролимуса (также путем угнетения Р-гликопротеина), такролимуса, нестероидных противовоспалительных средств, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака, флурбипрофена), саквинавира (также путем угнетения Р-гликопротеина). Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется тщательный мониторинг развития побочных реакций. Повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) приводит к развитию нейротоксических эффектов. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Применять такие комбинации лекарственных средств следует с осторожностью, при этом следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения. Взаимодействия между флуконазолом и комбинацией саквинавир/ритонавир не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:* одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. При одновременном применении лекарственных средств рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациента относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и контроль уровня креатинкиназы в плазме крови. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

*Вориконазол, зидовудин, карбамазепин, метадон, рифабутин, цефексим, циклоспорин, фенитоин (внутривенно):* одновременное применение флуконазола и вышеуказанных лекарственных средств повышает C<sub>max</sub> (для фенитоина C<sub>min</sub>) и AUC последних; лекарственные средства можно применять одновременно при условии коррекции дозы вышеуказанных лекарственных

средств в зависимости от концентрации в плазме крови. Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия лекарственного средства. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. Следует принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина. Следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

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

*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 их одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий между ними обнаружено не было.

*Альфентанил*: во время одновременного применения альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC<sub>10</sub>, возможно из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

*Амитриптилин/нортриптилин*: флуконазол усиливает действие амитриптилина/нортриптилина. При одновременном применении лекарственных средств рекомендуется контролировать концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии, через 1 неделю и при необходимости провести коррекцию их дозы.

*Амфотерицин В*: в ходе доклинических исследований одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным животным с нормальным иммунитетом и инфицированным животным со сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух лекарственных средств при системной инфекции *A. Fumigatus*; клиническое значение этих результатов неизвестно.

*Антикоагулянты:* как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось 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. При одновременном применении лекарственных средств рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени и при необходимости – коррекция дозы варфарина.

*Бензодиазепины короткого действия (например, мидазолам, триазолам):* назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. При одновременном применении лекарственных средств рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациента и уменьшение дозы бензодиазепинов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

*Витамин А:* сообщалось, 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, который исчез после отмены флуконазола. Лекарственные средства можно применять одновременно, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

*Лозартан:* флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять мониторинг артериального давления у пациентов.

*Пероральные контрацептивы:* проводились 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 в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40 % и левоноргестрела – на 24 %. Это свидетельствует о том, что многократное



применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

*Преднизон:* сообщалось 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, вызвало усиление активности СYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Рекомендуется мониторинг состояния пациентов с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после прекращения применения флуконазола.

*Производные сульфонилмочевины:* при одновременном применении флуконазол пролонгировал период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) у здоровых добровольцев. Рекомендуется мониторинг уровня глюкозы и в случае необходимости – коррекция дозы флуконазола.

*Теофиллин:* в исследовании взаимодействия лекарственных средств 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 теми, которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, рекомендуется наблюдать для выявления признаков развития токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности лекарственное средство следует отменить.

*Фентанил:* сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие взаимодействия фентанила и флуконазола. В исследованиях было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. При одновременном применении лекарственных средств рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациента и в случае необходимости – коррекция дозы фентанила.

*Циклофосфамид:* одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Лекарственные средства можно применять одновременно, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*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<sub>max</sub> и AUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C<sub>max</sub> и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15 % и 82 % соответственно, по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

*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, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

## **Особенности применения**

Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

*Применение при глубоких эндемических микозах, криптококкозе, дерматофитии.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза и других форм эндемичных микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превосходит гризеофульвин по эффективности, поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

*Влияние на мочевыделительную систему.* Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Недостаточность надпочечников.* Известно, что кетоконазол, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизоном, описана в подразделе «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства» выше.

*Влияние на гепатобилиарную систему.* 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 было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы лекарственного средства, продолжительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, для выявления симптомов более тяжелого поражения печени.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с нарушением функции 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 немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

*Влияние на сердечно-сосудистую систему.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. 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.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

*Влияние на систему цитохрома P450.* Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19.

Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов при одновременном применении флуконазола и лекарственных средств с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

*Дерматологические реакции.* При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств.

При появлении высыпаний, которые можно связать с применением флуконазола, следует прекратить применение лекарственного средства пациентам с поверхностной грибковой инфекцией. При появлении высыпаний, которые можно связать с применением флуконазола, следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов с инвазивной/системной грибковой инфекцией, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы прекратить применение лекарственного средства.

*Реакции гиперчувствительности.* При применении флуконазола в редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять лекарственное средство.

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

Исследований влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении лекарственного средства. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Данные, полученные при разовом или повторном применении флуконазола в обычных дозах (< 200 мг/сутки) нескольким сотням беременных женщин в течение I триместра беременности, не продемонстрировали нежелательных эффектов на плод. Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у

новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), при применении беременным высоких доз флуконазола (400–800 мг/сутки) в течение по крайней мере 3 месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные 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 угрожают жизни.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает более низкой концентрации, чем в плазме крови.

Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, составляющей 200 мг или меньше.

Кормление грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола.

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство принимать внутрь. Капсулы проглатывать целиком независимо от приема пищи.

Доза лекарственного средства зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Для большинства случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения лекарственного средства. При необходимости многократного применения лекарственного средства лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

#### Взрослые.

*Криптококковый менингит:* лекарственное средство применять первый день в дозе 400 мг, в последующие – в дозе 200–400 мг/сутки. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Продолжительность лечения – 6–8 недель.

Для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: лекарственное средство применять в дозе 200 мг/сутки в течение неограниченного времени.

*Кокцидиоидоз*: лекарственное средство применять в дозе 200–400 мг/сутки. Для лечения некоторых форм инфекций, особенно для лечения менингита, суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Продолжительность лечения – 11–24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента.

Инвазивные кандидозы: лекарственное средство применять в первый день в дозе 800 мг, в последующие – в дозе 400 мг/сутки. Продолжительность лечения обычно составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек:

- кандидоз ротоглотки, пищевода: лекарственное средство применять в первый день в дозе 200–400 мг, в последующие – 100–200 мг/сутки. Продолжительность лечения в случае кандидоза ротоглотки – 7–21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом, в случае кандидоза пищевода – нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки продолжительность лечения 14–30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом;
- для предупреждения рецидива кандидоза пищевода или ротоглотки у пациентов с высоким риском его развития: лекарственное средство применять в дозе 100–200 мг/сутки или в дозе 200 мг 3 раза в неделю в течение неограниченного времени для пациентов с угнетением иммунитета;
- кандидурия: лекарственное средство применять в дозе 200–400 мг/сутки. Продолжительность лечения – 7–21 день, но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом;
- хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: лекарственное средство применять в дозе 50–100 мг/сутки. Продолжительность лечения – 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

*Хронический атрофический кандидоз*: лекарственное средство применять в дозе 50 мг/сутки. Продолжительность лечения – 14 дней.

*Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит*: лекарственное средство применять в дозе 150 мг однократно.

*Рецидивирующий вагинальный кандидоз (4 или более случаев в год) и его профилактика:* лекарственное средство применять в дозе 150 мг 1 раз в 3 дня (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Дерматомикозы:

- микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: лекарственное средство применять в дозе 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения – 2–4 недели, в случае микоза стоп – до 6 недель;
- разноцветный лишай: лекарственное средство применять в дозе 300–400 мг 1 раз в неделю. Продолжительность лечения – 1–3 недели;
- дерматофитный онихомикоз: лекарственное средство применять в дозе 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя не отрастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3–6 месяцев и 6–12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

*Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией:* лекарственное средство применять в дозе 200–400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм<sup>3</sup>.

Дети.

Лекарственное средство в форме капсул применять данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно возможно в возрасте от 5 лет. Максимальная суточная доза 400 мг. Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Лекарственное средство применять 1 раз в сутки.

Дозировка лекарственного средства для детей с нарушением функции почек приведена ниже. Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью.

*Дети старше 12 лет.*

В зависимости от веса и пубертатного развития следует оценить, какая доза лекарственного средства (для взрослых или для детей) является оптимальной для пациента. Клинические данные свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению со взрослыми. Применение доз 100, 200 или 400 мг взрослым и доз 3, 6 и 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Эффективность и безопасность применения лекарственного средства для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на исчерпывающие данные относительно применения флуконазола детям. Если существует крайняя необходимость применения лекарственного средства подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

#### *Дети от 5 до 11 лет:*

- кандидоз слизистых оболочек: лекарственное средство применять в первый день в дозе 6 мг/кг/сутки, в дальнейшем – в дозе 3 мг/кг/сутки;
- инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: лекарственное средство применять в дозе 6–12 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания;
- поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: лекарственное средство применять в дозе 6 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания;
- профилактика кандидозов у пациентов с пониженным иммунитетом: доза лекарственного средства составляет 3–12 мг/кг/сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

#### Пациенты с почечной недостаточностью.

При однократном применении коррекции дозы не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при повторном применении лекарственного средства следует в первый день лечения применять лекарственное средство в дозе 50–400 мг в зависимости от показаний. После этого (в зависимости от показаний) суточную дозу определяют в зависимости от клиренса креатинина:

<b>Клиренс креатинина (мл/мин)</b>	<b>Процент рекомендованной дозы</b>
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %



Регулярный диализ	100 % после каждого сеанса диализа
-------------------	------------------------------------

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

#### Пациенты с нарушением функций печени.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с нарушением функций печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно.

#### Пациенты пожилого возраста.

Дозировку лекарственного средства следует подбирать в зависимости от состояния почек.

#### **Дети**

Лекарственное средство в форме капсул применять данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно возможно в возрасте от 5 лет.

#### **Передозировка**

Сообщалось о передозировке флуконазола и развитии галлюцинаций и параноидального поведения.

*Лечение:* симптоматическая поддерживающая терапия и при необходимости – промывание желудка. Флуконазол в значительной степени экскретируется с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение лекарственного средства. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

#### **Побочные реакции**

Чаще всего ( $> 1/10$ ) сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$

и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ) очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:*

Нечасто: вертиго.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

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

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

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы.

Нечасто: холестааз, желтуха, повышение уровня билирубина в плазме крови.

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:*

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

*Со стороны нервной системы:*

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса.

Редко: тремор.

*Со стороны психики:*

Нечасто: бессонница, сонливость.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:*

Редко: анафилаксия, бронхоспазм.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

Реакции гиперчувствительности, в том числе:

Часто: высыпания.

Нечасто: зуд, гиперемия, медикаментозный дерматит, крапивница, повышенное потоотделение.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, анафилактический шок, алопеция.

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

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:*

Нечасто: миалгия.

*Общие нарушения:*

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 были сопоставимы с таковыми у взрослых.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

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