

Состав

действующее вещество: флуконазол / fluconazole;

1 мл раствора содержит 2 мг флуконазола;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачный бесцветный раствор без видимых частиц, что соответствует требованиям стандартов для парентеральных растворов, в прозрачных флаконах из нейтрального стекла.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Механизм действия.

Флуконазол является противогрибковым средством класса триазолов. Первичным механизмом его действия является угнетение грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилювания, 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 различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки 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 проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на ответ на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

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

Чувствительность *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность в отношении наиболее часто встречающихся видов *Candida* (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.krusei* является к нему резистентной.

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемичных плесневых грибов *Blastomyces 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 (примерно 1:1). Существует также 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, является менее удовлетворительным.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что негативно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими чем *C.albicans* видами, часто нечувствительными к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

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

Основываясь на исследовании фармакокинетического/фармакодинамического информации, чувствительности *in vitro* и клинического ответа, были определены контрольные точки для флуконазола для микроорганизмов рода *Candida*. Они были разделены на контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от распределения на определенные виды по минимальной ингибирующей концентрации, и на контрольные точки, связанные с определенным видом, которые наиболее часто ассоциируются с инфекциями у человека. Эти контрольные точки приведены ниже.

Противогрибковое средство	Контрольные точки, связанные с определенным видом					Контрольные точки, не связанные с определенным видом ^a
	$S \leq / R >$					$S \leq / R >$
	<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;

a – контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от распределения на определенные виды по минимальной ингибирующей концентрации. Они исследовались только у микроорганизмов, у которых не существует 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 являются подобными 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 внутривенном 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 часа после приема препарата натощак. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная 90 % концентрация достигается на 4-5 сутки лечения препаратом при многократном применении один раз в сутки. Равновесная концентрация на уровне 90 % достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы, которая 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 исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковый менингит, 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. 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 на 7 день лечения составляла 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев 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 через 6 месяцев после завершения терапии.

Биотрансформация.

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

Выведение.

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

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при вагинальном 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 уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, и в меньшей степени-путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Лактация.

Концентрации флуконазола в плазме и грудном молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг препарата Дифлюкан оценивали в ходе фармакокинетического исследования с участием десяти женщин в периоде лактации, которые временно или постоянно прекратили кормить своих младенцев грудью. В материнском молоке флуконазол обнаружили в средней концентрации примерно 98 % от той, что отмечали в плазме матери. Через 5,2 часов после приема дозы средняя пиковая концентрация в материнском молоке составляла 2,61 мг/л. Суточная доза флуконазола, полученная с младенцем материнского молока (если принять среднее потребление молока 150 мл/кг/сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в молоке, составляет 0,39 мг/кг/сутки, составляет примерно 40 % от дозы, рекомендованной новорожденным (в возрасте < 2 недель) или 13 % от дозы, рекомендуемой детям для лечения кандидоза слизистых оболочек.

Дети.

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

После введения 2-8 мг/кг флуконазола детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет АУС составляла около 38 мкг*ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировал между 15 и 18 часами; объем распределения составлял 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, что составляет примерно 24 часа, 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 составлял 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 часа (от 9 до 36 часов); средний вес при рождении составлял 900 г (от 750 до 1100 г). Для 7 пациентов протокол исследования был выполнен. Максимум 5 внутривенных инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 ч (44-185) в первый день, затем снизился до 53 часов (30-131) на 7-й день и до 47 (27-68) на 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 снизилась до 360 (167-566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 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 (в возрасте от 65 лет), которые применяли 50 мг флуконазола перорально. 10 пациентов одновременно применяли диуретики. С_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась в течение 1,3 часа после применения флуконазола. Средняя АУС составляла 76,4±20,3 мкг * ч / мл. Средний период полувыведения – 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев младшего возраста. Одновременное применение диуретиков не оказало значительного влияния на С_{max} и АУС. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, что экскретувався 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 очевидно зависят от параметров функций почек.

Показания

Дифлюкан® 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 оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности гигиены ротовой полости или местной терапии.

Дифлюкан® 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;
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакодинамика»).

Дифлюкан® показан детям от рождения для лечения кандидозов слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. раздел «Особенности применения»).

Терапию препаратом Дифлюкан® можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; однако после получения результатов противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания

Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата, указанных в разделе «Состав».

Одновременное применение флуконазола и терфенадин пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).

Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина) (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Цизаприд: сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальную желудочковую тахикардию типа "пируэт" у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Контролируемое исследование продемонстрировало, 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 удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс, у пациентов, которые применяли азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было обнаружено удлинение интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно

повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

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

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

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Галофантрин: флуконазол может вызвать повышение 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 нижеуказанных 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 в случае назначения высокой дозы флуконазола (800 мг).

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы.

- Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

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

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

Гидрохлортиазид: в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлортиазида здоровым добровольцам, получающим флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40 %. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола для пациентов, которые одновременно получают 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 подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения (см. раздел «противопоказания»).

Альфентанил: во время одновременного применения 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. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам со сниженным иммунитетом дало такие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus 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 сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелении) 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, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты или инданедион. Может быть необходимой коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаололам: назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг / сут и 0,25 мг триаололама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триаололама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаололама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триаололама. Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

Карбамазепин: 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 препарата.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (Нифедипин, Исрадипин, Амлодипин и Фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендован тщательный мониторинг по развитию побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) 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, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же 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: сочетанное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Ибритиниб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибритинибу в плазме и могут повышать риск токсичности. Если невозможно избежать комбинации препаратов, нужно снизить дозу ибритинибу до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) с целью продолжения применения ингибитора и обеспечить постоянный клинический мониторинг.

Ивакафтор: одновременное применение ивакафтора, регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), увеличило экспозицию ивакафтора в 3 раза и экспозицию гидроксиметиливакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, которые одновременно принимают умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

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

Иммуносупрессоры (например циклоспорин, Эверолимус, Сиролимус и такролимус).

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

Эверолимус: хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, 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 условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении путем 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 угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения лозартана. Рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг артериального давления 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 % соответственно 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 % соответственно по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

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

Фенитоин: флуконазол подавляет 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: 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 CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного времени 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 сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует принимать во внимание 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 через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

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, которые применяют теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор 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 один раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

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

Витамин А: сообщалось, что у пациента, который одновременно применял 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 можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазолу перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC_т вориконазолу 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 развитию побочных эффектов, ассоциированных 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 удлинен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития 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 их одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Пероральные контрацептивы: проводилось 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.

Особенности применения

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает Гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20 %. Поэтому Дифлюкан® не следует применять 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 эндемичные 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. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизоном, описана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функций печени препарат 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 было отмечено ее явной зависимости 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 тщательный надзор по развитию 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 немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

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

Флуконазол удлиняет интервал QT путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I_{Kr}). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например амиодарона) может усиливаться путем угнетения фермента СУР3А4 цитохрома Р450. Сообщалось об очень редкие случаи удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата Дифлюкан®. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риску, такими 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».

Дифлюкан® следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, пролонгируют интервал QTс и метаболизирующиеся при помощи фермента СУР3А4 цитохрома Р450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента СУР3А4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дерматологические реакции. Во время применения флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются сыпи, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или мультиморфной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

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

Цитохром P450. Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, которые одновременно применяют Дифлюкан® и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующиеся при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием 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. 1 мл лекарственного средства содержит 9 мг хлорида натрия (эквивалент 0,154 ммоль натрия). Это следует принимать во внимание, назначая препарат пациентам, соблюдающим диету с контролируемым содержанием натрия.

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

Исследований влияния препарата Дифлюкан® на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог (см. раздел «Побочные реакции») во время применения препарата Дифлюкан®. При развитии таких 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 первого триместра беременности. Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего темечка, искривление бедра, плечелучевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения

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 подобного уровня в плазме крови (См. раздел «Фармакокинетика»). Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 150 мг. Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате Дифлюкан и любые потенциальные побочные эффекты препарата Дифлюкан или основного заболевания матери для ребенка, который получает грудное вскармливание.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции.

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.

Дифлюкан® применяют, в зависимости от лекарственной формы, перорально (капсулы) или внутривенно путем инфузии (раствор для инфузий). Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении пути его применения с перорального на внутривенный и наоборот.

Раствор для инфузий следует вводить со скоростью, не превышающей 10 мл/мин.

Совместимость препарата.

Дифлюкан® совместим с такими растворами, как:

- 5% и 20% раствор глюкозы;
- раствор Рингера;
- раствор Хартмана;
- раствор калия хлорида в глюкозе;
- 4,2 % и 5 % раствор натрия бикарбоната;
- 3,5% раствор аминозина;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- диалафлекс (6,36% раствор для интраперитонеального диализа).

Дифлюкан® можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из указанных выше растворов. Хотя случаи неспецифической несовместимости препарата с другими средствами не описаны, не рекомендуется смешивать Дифлюкан® с другими препаратами перед инфузией.

Раствор для внутривенных инфузий предназначен лишь для разового применения. Разведение следует осуществлять в асептических условиях. Раствор необходимо проверить на наличие посторонних частиц и изменение окраски. Раствор следует использовать только тогда, когда он прозрачный и не содержит посторонних частиц. Неиспользованные остатки препарата необходимо уничтожить.

Взрослые.

Криптококкоз.

- Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза-200-400 мг один 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

препарата составляет 200 мг один раз в сутки в течение неограниченного времени.

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

Инвазивные кандидозы. Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза-400 мг один раз в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов гемокультуры и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек.

- Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

- Кандидоз пищевода: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг один 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 один раз в сутки в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.

- Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней.

- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50-100 мг один 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 оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития.

- Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов с подавленным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм³.

Пациенты пожилого возраста.

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

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

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

Пациенты, которые находятся на 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 относительно применения 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, длительность лечения зависит от клинической и микологической ответа. Дифлюкан® применяют 1 раз в сутки.

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

Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью (см. ниже информация о применении новорожденным, у которых часто наблюдается первичная незрелость почек).

Дети в возрасте от 12 лет.

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует оценить, какая доза препарата (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 и 400 мг взрослым и доз 3, 6 и 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Дети в возрасте от 28 дней до 11 лет.

- Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сут, поддерживающая доза - 3 мг/кг один раз в сутки. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.
- Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза составляет 6-12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза препарата составляет 6 мг/кг один раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.
- Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3-12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

Дети в возрасте от рождения до 27 дней.

У новорожденных флуконазол выводится из организма медленно. Данные по фармакокинетике, на которых базируются дозы для доношенных новорожденных, указанные ниже, приведены в разделе «Фармакокинетика».

- Доношенные новорожденные в возрасте от 0 до 14 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей в возрасте от 28 дней до 11 лет, следует применять каждые 72 часа. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 12 мг/кг каждые 72 часа.

- Доношенные новорожденные в возрасте от 15 до 27 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей в возрасте от 28 дней до 11 лет, следует применять каждые 48 часов. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 12 мг/кг каждые 48 часов.

Дети

Препарат применяют детям от рождения, см. раздел "Способ применения и дозы".

Передозировка

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

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

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

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы крови, высыпания.

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

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы.

Редко: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства.

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Психические нарушения.

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы.

Часто: головная боль.

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. раздел «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 аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

Со стороны кожи и подкожной ткани.

Часто: высыпания (см. раздел «особенности применения»).

Нечасто: медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, зуд, повышенное потоотделение (см. раздел «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 расстройства 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 препарата 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

5 лет.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Подробная информация по хранению.

Средство следует немедленно применить после вскрытия упаковки. Любое количество неиспользованного раствора для инфузий следует удалить.

С микробиологической точки зрения разведенный средство следует применять немедленно. Если средство не применяется немедленно, за срок и условия его хранения во время применения соответствует пользователь; обычно такое хранение препарата должно длиться не более 24 часов при температуре от 2 до 8 °C, за исключением случаев, когда растворение осуществлялось в контролируемых и валидированным асептических условиях.

Несовместимость.

Особенностей относительно несовместимости препарата не отмечено. Не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами в одной емкости, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка

По 100 мл раствора во флаконах, по 1 флакону в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Фарева Амбуаз.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Зоне Индастриал, 29 роут дес Индастрис, 37530 Посе-сюр-Сис, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.