

Состав

действующее вещество: флуконазол;

100 мл раствора содержат 200 мг флуконазола;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, динатрия эдетат, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Флуконазол является противогрибковым средством триазолового класса. Первичным механизмом его действия является угнетение грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилического цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой

клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол более селективен к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответ на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

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

Чувствительность *in vitro*.

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

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

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Согласно результатам исследований на животных существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (приблизительно 1:1). Также существует прямая, но

недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени – кандидемии. Аналогично лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, обладающих одним или более механизмами резистентности, что негативно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщали о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими, чем *C. Albicans*, видами, часто имеющими пониженную чувствительность (*C. glabrata*) или резистентными к флуконазолу (например *C. krusei*, *C. auris*). Для лечения таких инфекций следует использовать альтернативные противогрибковые средства.

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

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

Противогрибковое средство	Контрольные точки, связанные с определенным видом					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;

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

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

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

Фармакокинетика.

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны при внутривенном и пероральном применении.

Абсорбция.

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

Распределение.

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

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

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

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

Биотрансформация.

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

Выведение.

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

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

Почечная недостаточность.

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

Лактация.

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

Дети.

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

После введения 2–8 мг/кг флуконазола детям от 9 месяцев до 15 лет АУС составляла около 38 мкг*ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировался между 15 и 18 часами; объем распределения составил 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, составлявший 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 составил около 950 мл/кг.

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

Пациенты пожилого возраста.

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

Показания

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

- криптококковый менингит (см. раздел «Особенности применения»);
- кокцидиоидоз (см. раздел «Особенности применения»);
- инвазивные кандидозы;
- кандидозы слизистых, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз полости рта (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности гигиены полости рта или местной терапии.

Флуконазол 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, получающими химиотерапию, или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакодинамика»).

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

Терапию препаратом Флуконазол можно приступать к получению результатов культуральных и других лабораторных исследований;

однако после получения результатов противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.

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

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

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

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

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 данных лекарственных

средств противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.

Галофантрин: флуконазол может привести к повышению концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4.

Одновременное применение этих лекарственных средств может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

Совместное применение флуконазола и лекарственных средств требует осторожности.

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

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

- *Влияние других лекарственных средств на флуконазол.*

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

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

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

- Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является умеренным ингибитором цитохрома P450 (CYP) изофермента 2C9 и 3A4. Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, метаболизирующихся CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать состояние пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения (см. «Противопоказания»).

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

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

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным иммунитетом привело к следующим результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

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

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам: назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периоду полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периоду полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама. Если пациенту, проходящему курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу

последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

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

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

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

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

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

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP-2C. При необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом по поводу 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.

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

Иммуносупрессоры (например циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус).

Циклоспорин.

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

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

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

уровня концентрации и эффектов препарата.

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

Лозартан: флуконазол ингибирует метаболизм лозартана к его активному метаболиту (Е-3174), что приводит большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения лозартана. Рекомендуется проводить 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% по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C_{max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82% по сравнению с соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

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

НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

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

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

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

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и $C_{\max}$ саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и из-за ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовалось, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавера.

Производные сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме удлинял период полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) у здоровых добровольцев. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

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

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

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

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

побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC_T вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) в соответствии. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по побочным эффектам, ассоциированным с вориконазолом.

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

Азитромицин: одновременное пероральное применение азитромицина в дозе 1200 мг внутрь и флуконазола в дозе 800 мг внутрь не привело ни к каким значимым фармакокинетическим взаимодействиям между флуконазолом и азитромицином.

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

в указанных дозах вряд ли влияет на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор: сопутствующее применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, одновременно применяющих умеренные ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности по применению

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

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

Кандидоз. Исследования показали увеличение распространенности инфекций другими видами *Candida*, за исключением *C. albicans*. Они часто устойчивы по своей природе (например, *C. krusei* и *C. auris*) или проявляют пониженную восприимчивость к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии, дополнительно после неэффективности предыдущей терапии. Поэтому врачам, назначающим лечение рекомендуют принимать во внимание распространенность резистентности к различным видам *Candida* к флуконазолу.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких

как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

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

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

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

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

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

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол удлиняет QT-интервал путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I_{kr}). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например, амиодарона) может усиливаться путем угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. 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. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

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

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

Дерматологические реакции. Во время применения флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более подвержены развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у

пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются сыпь на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезной сыпи или мультиформной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Сообщалось о реакции на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450. Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является сильным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно применяющих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими одновременно флуконазол в дозе менее 400 мг/сут вместе с терфенадином (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вспомогательные вещества. Препарат содержит 0,9% раствор хлорида натрия. Каждая доза 200 мг (контейнер по 100 мл) содержит 15 мМоль ионов натрия. Следует быть осторожным при применении пациентам, применяющим натрий-контролируемую диету.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

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

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

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получавших совокупную дозу ≤ 150 мг флуконазола в первом триместре беременности, не свидетельствуют об увеличении общего риска возникновения пороков развития у плода. В одном крупном обсервационном когортном исследовании влияние флуконазола для внутреннего применения в первом триместре беременности ассоциировалось с небольшим повышенным риском развития нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших совокупную терапевтическую дозу ≤ 450 мг сравнительно с женщинами, получавших местные азолы, и примерно 4 дополнительных случая на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05-1,58) для перорального приема флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ 1,23-3,17) для доз свыше 450 мг флуконазола.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

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

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

Кормление грудью.

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

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводились.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог во время применения препарата. При развитии подобных симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

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.

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

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

Совместимость препарата.

Препарат 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).

Препарат 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 препарат с другими препаратами перед инфузией.

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

Взрослые.

Криптококкоз.

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

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

Инвазивные кандидозы. Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза – 400 мг 1 раз в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов гемокультуры и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек.

- Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидоз пищевода: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 14–30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200–400 мг 1 раз в сутки в течение 7–21 дней. Для пациентов с тяжелым

иммунодефицитом продолжительность лечения может быть увеличена.

- Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50–100 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

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

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

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг 1 раз в день. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения количества нейтрофилов более 1000/мм³.

Пациенты пожилого возраста.

Дозу следует 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 однократном применении корректировать дозу флуконазола не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функций почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50–400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную дозу (в

зависимости от показания) следует рассчитывать согласно таблице ниже:

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

Пациенты, находящиеся 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 функции печени.

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

Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, продолжительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Препарат применять 1 раз в день.

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 информацию о применении новорожденным, у которых часто наблюдается первичная незрелость почек).

Дети от 12 лет.

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

Дети от 28 дней до 11 лет.

- Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сутки, поддерживающая доза – 3 мг/кг 1 раз в сутки. Начальную дозу можно применять в первый день для более быстрого достижения равновесной концентрации.
- Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза препарата составляет 6–12 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза препарата составляет 6 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.
- Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3–12 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от выраженности и длительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

Дети от рождения до 27 дней.

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

«Фармакокинетика».

- Доношенные новорожденные 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 от 15 до 27 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей 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 применять детям с рождения, см. См. раздел «Способ применения и дозы».

Передозировка

Проявляется галлюцинациями и параноидальным поведением.

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

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

Побочные эффекты

Чаще всего (>1/10) сообщали о таких побочных реакциях: головные боли, боли в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы крови, сыпь. Сообщалось о реакции на лекарственное

средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), связанным с лечением флуконазолом (см. раздел «Особенности применения»).

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

Со стороны крови и лимфатической системы.

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы.

Редко: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные нарушения.

Нечасто: понижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Психические нарушения.

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы.

Часто: головные боли.

Нечасто: судороги, парестезия, головокружение, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Нечасто: вертиго.

Со стороны сердца.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

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

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

Гепатобилиарные расстройства.

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

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

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

Со стороны кожи и подкожной ткани.

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

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

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

Неизвестно: реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

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

Отчет о подозреваемых побочных реакциях.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого лекарственного средства. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями местного законодательства.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте. Неиспользованное остающееся лекарственное средство должно быть уничтожено.

Несовместимость

Особенностей несовместимости препарата не отмечено. Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка

100 мл препарата в контейнерах. По 1 контейнеру в поливинилхлоридной пленке вместе с инструкцией по медицинскому применению в коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Евролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

Адрес

Хашра №520, Бхагванпур, Рурки, Харидвар, Индия.

Заявитель

Ананта Медикеар Лтд.