

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ**  
**(FLUCONAZOLE-DARNITSA)**

**Склад:**

діюча речовина: fluconazole;

1 капсула містить флуконазолу 50 мг, 100 мг або 150 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули з корпусом та кришечкою білого кольору. Вміст капсули – порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТХ J02A C01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід’ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Чутливість *in vitro*. Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

*C. glabrata* демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C. krusei* є до нього резистентною. Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція. Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень лікарського засобу у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівень флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні лікарського засобу. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування лікарського засобу при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому лікарського засобу. Концентрація лікарського засобу у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл. Об’єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв’язування з білками плазми крові низьке (11–12 %). Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до

концентрації лікарського засобу у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі.

Біотрансформація. Флуконазол метаболізується незначною мірою – лише приблизно 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є селективним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Екскреція. Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина лікарського засобу виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркуючих метаболітів не виявлено. Тривалий період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові дає можливість разового застосування лікарського засобу при вагінальному кандидозі, а також застосування лікарського засобу 1 раз на тиждень при інших показаннях.

*Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.*

Ниркова недостатність. У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно знизити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу і меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Пацієнти літнього віку.

Зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку, очевидно, залежать від параметрів функцій нирок.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### Дорослі.

*Лікування:* криптококовий менінгіт; кокцидіодоз; інвазивні кандидози; кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки, стравоходу, кандидурію, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевих стоматологічних гігієнічних засобів; вагінальний кандидоз, гострий або рецидивуючий, коли місцева терапія не є доцільною; кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною; дерматомікози, включаючи мікоз стоп, гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай, кандидозні інфекції шкіри, коли системна терапія є доцільною; дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

*Профілактика:* рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку; рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік); профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

#### Діти.

*Лікування:* криптококовий менінгіт; кандидози слизових оболонок; інвазивні кандидози.

*Профілактика* кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом.

Лікарський засіб можна застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку.

Терапію лікарським засобом можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; після отримання результатів антибактеріальне лікування слід скоригувати відповідним чином.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до інших компонентів лікарського засобу;
- одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/доба та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування);
- одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.***

*Цизаприд, астемізол, пімозид, хінідин, еритроміцин:* одночасне застосування вищевказаних лікарських засобів та флуконазолу може призвести до подовження інтервалу QT, пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» та, як наслідок, до раптової смерті. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане.

*Терфенадин:* при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу одночасно з терфенадином не було виявлено подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 400 мг на добу та вище з терфенадином значно підвищує його рівень у плазмі крові, що може призвести до тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QT. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі нижче 400 мг на добу з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 400 мг на добу з терфенадином протипоказано.

*Аміодарон:* одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до пригнічення метаболізму аміодарону. Спостерігався зв'язок між застосуванням аміодарону та подовженням інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та аміодарону протипоказане.

#### ***Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів не рекомендується.***

*Галофантрин:* флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів потенційно може призводити до розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів.

#### ***Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.***

*Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.* Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, застосування циметидину, антацидів або подальше опромінення усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

*Рифампіцин:* одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. При одночасному застосуванні лікарських засобів може потребуватися підвищення дози флуконазолу.

*Гідрохлоротіазид:* у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії

не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9 та CYP3A4:* флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 і помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19. При одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 і CYP3A4 у тому числі *алкалоїдів барвінку, альфентанілу, блокаторів кальцієвих каналів, еверолімусу, сиролімусу* (також шляхом пригнічення Р-глікопротеїну), *такролімусу, нестероїдних протизапальних засобів, що метаболізуються CYP2C9* (наприклад, *напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку, флурбіпрофену*), *саквінавіру* (також шляхом пригнічення Р-глікопротеїну).  
*Блокатори кальцієвих каналів:* деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій. Підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкристину і вінбластину) призводить до розвитку нейротоксичних ефектів. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Застосовувати такі комбінації лікарських засобів слід з обережністю, при цьому слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення. Взаємодії між флуконазолом і комбінацією саквінавір/ритонавір не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими.  
*Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази:* сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і контроль рівня креатинкінази у плазмі крові. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.  
*Вориконазол, зидовудин, карбамазепін, метадон, рифабутин, цефекоксид, циклоспорин, фенітоїн (внутрішньовенно):* одночасне застосування флуконазолу та вищевказаних лікарських засобів підвищує  $C_{max}$  (для фенітоїну  $C_{min}$ ) і АUC останніх; лікарські засоби можна застосовувати одночасно за умови корекції дози вищевказаних лікарських засобів залежно від концентрації у плазмі крові. Флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії лікарського засобу. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. Слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину. Слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.  
*Тофацитиніб:* вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тофацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінаціях з цими лікарськими засобами.  
*Азитроміцин:* у ході відкритого рандомізованого тристороннього перекресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій між ними виявлено не було.

*Альфентаніл:* під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення AUC<sub>10</sub>, можливо через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

*Амітриптилін/нортриптилін:* флуконазол посилює дію амітриптиліну/нортриптиліну. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується контролювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії, через 1 тиждень та у разі необхідності провести корекцію їх дози.

*Амфотерицин В:* у ході доклінічних досліджень одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим тваринам із нормальним імунітетом та інфікованим тваринам зі зниженим імунітетом призвело до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох лікарських засобів при системній інфекції *A. Fumigatus*; клінічне значення цих результатів невідоме.

*Антикоагулянти:* як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні із подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг протромбінового часу та у разі необхідності – корекція дози варфарину.

*Бензодіазепіни короткої дії (наприклад, мідазолам, триазолам):* призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта та зменшення дози бензодіазепінів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

*Вітамін А:* повідомлялося, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Лікарські засоби можна застосовувати одночасно, беручи до уваги ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

*Лозартан:* флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-3174), що зумовлює велику частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II при застосуванні лозартану. Рекомендується здійснювати моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

*Пероральні контрацептиви:* проводилося 2 фармакокінетичні дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

*Преднізон:* повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення

застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Рекомендується моніторинг стану пацієнтів з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

*Похідні сульфонілсечовини:* при одночасному застосуванні флуконазол пролонгував період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Рекомендується моніторинг рівня глюкози, а у разі необхідності – корекція дози флуконазолу.

*Теофілін:* у дослідженні взаємодії лікарських засобів застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, рекомендується спостерігати для виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. При появі ознак токсичності лікарський засіб слід відмінити.

*Фентаніл:* повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок взаємодії фентанілу та флуконазолу. У дослідженнях було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта, а у разі необхідності – корекція дози фентанілу.

*Циклофосфамід:* одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Лікарські засоби можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

*Метадон:* флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):* при одночасному застосуванні з флуконазолом  $C_{\max}$  та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг)  $C_{\max}$  та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може потребуватися коригування дози НПЗП.

*Івакафтор:* супутнє застосування з івакафтором, підсилювачем муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності, підвищує експозицію івакафтору в 3 рази, а гідроксиметилівакафтору (M1) – у 1,9 рази. Для пацієнтів, які одночасно застосовують помірні інгібітори CYP3A, такі як флуконазол і еритроміцин, рекомендується зниження дози івакафтору до 150 мг один раз на добу.

### **Особливості застосування.**

Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

*Застосування при глибоких ендемічних мікозах, криптококозі, дерматофітії.* Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу та інших форм ендемічних мікозів, таких як параккоцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань

немає. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не є ефективнішим за гризеофульвін, тому флуконазол не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

*Вплив на сечовидільну систему.* Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Недостатність надниркових залоз.* Відомо, що кетоконазол спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в підрозділі «Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби» вище.

*Вплив на гепатобіліарну систему.* Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози лікарського засобу, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, для виявлення симптомів більш тяжкого ураження печінки.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки. Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

*Вплив на серцево-судинну систему.* Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

*Вплив на систему цитохрому P450.* Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19.

Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів при одночасному застосуванні флуконазолу та лікарських засобів з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

*Дерматологічні реакції.* Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких екзfolіативних шкірних реакцій, як злоякісна екзудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона) та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла). Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів.

При появі висипів, які можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, слід припинити застосування лікарського засобу пацієнтам із поверхневою грибковою інфекцією. При появі висипів, які можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів з інвазивною/системною грибковою інфекцією, а у разі розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми – припинити застосування лікарського засобу.

*Реакції гіперчутливості.* Під час застосування флуконазолу у рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дані, отримані при разовому або повторному застосуванні флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/доба) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), при застосуванні вагітним високих доз флуконазолу (400–800 мг/доба) протягом принаймні 3 місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що потенційно загрожують життю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації, ніж у плазмі крові.

Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше.

Годування груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування лікарського засобу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікарський засіб застосовувати внутрішньо. Капсули ковтати цілими незалежно від прийому їжі.

Доза лікарського засобу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування лікарського засобу.

При необхідності багаторазового застосування лікарського засобу лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Дорослі.

*Криптококовий менінгіт:* лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 400 мг, у наступні – у дозі 200–400 мг/доба. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг. Тривалість лікування – 6–8 тижнів.

*Для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку:* лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг/доба протягом необмеженого часу.



*Кокцидіоїдоз:* лікарський засіб застосовувати у дозі 200–400 мг/доба. Для лікування деяких форм інфекцій, а особливо для лікування менінгіту, добову дозу можна збільшити до 800 мг. Тривалість лікування – 11–24 місяці чи довше залежно від стану пацієнта.

*Інвазивні кандидози:* лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 800 мг, у наступні – у дозі 400 мг/доба. Тривалість лікування зазвичай становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення симптомів кандидемії.

*Кандидоз слизових оболонок:*

– кандидоз ротоглотки, стравоходу: лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 200–400 мг, у наступні – 100–200 мг/доба. Тривалість лікування у разі кандидозу ротоглотки – 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом, у разі кандидозу стравоходу – навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримувальна доза – 100–200 мг/добу, тривалість лікування 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом;

– для попередження рецидиву кандидозу стравоходу або ротоглотки у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: лікарський засіб застосовувати у дозі 100–200 мг/доба або у дозі 200 мг 3 рази на тиждень протягом необмеженого часу для пацієнтів з пригніченням імунітету;

– кандидурія: лікарський засіб застосовувати у дозі 200–400 мг/доба. Тривалість лікування – 7–21 день, але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом;

– хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: лікарський засіб застосовувати у дозі 50–100 мг/доба. Тривалість лікування – 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження імунітету.

*Хронічний атрофічний кандидоз:* лікарський засіб застосовувати у дозі 50 мг/доба. Тривалість лікування – 14 днів.

*Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт:* лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг одноразово.

*Рецидивуючий вагінальний кандидоз (4 або більше випадків на рік) та його профілактика:* лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг 1 раз на 3 дні (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

*Дерматомікози:*

– мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу.

Тривалість лікування – 2–4 тижні, у випадку мікозу стоп – до 6 тижнів;

– різнобарвний лишай: лікарський засіб застосовувати у дозі 300–400 мг 1 раз на тиждень. Тривалість лікування – 1–3 тижні;

– дерматофітний оніхомікоз: лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, поки на місці інфікованого нігтя не відросте здоровий. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

*Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією:* лікарський засіб застосовувати у дозі 200–400 мг. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм<sup>3</sup>.

Діти.

Лікарський засіб у формі капсул застосовувати даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років. Максимальна добова доза 400 мг. Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу.

Дозування лікарського засобу для дітей із порушенням функції нирок наведено нижче. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалась у дітей із нирковою недостатністю.  
*Діти віком від 12 років.*

Залежно від ваги та пубертатного розвитку слід оцінити, яка доза лікарського засобу (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 або 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг дітям спричиняє порівнянну системну експозицію. Ефективність та безпечність застосування лікарського засобу для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування флуконазолу дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування лікарського засобу підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

*Діти віком від 5 до 11 років:*

- кандидози слизових оболонок: лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 6 мг/кг/доба, надалі – у дозі 3 мг/кг/доба;
- інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: лікарський засіб застосовувати у дозі 6–12 мг/кг/доба залежно від ступеня тяжкості захворювання;
- підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів із високим ризиком його розвитку: лікарський засіб застосовувати у дозі 6 мг/кг/доба залежно від ступеня тяжкості захворювання;
- профілактика кандидозів у пацієнтів зі зниженим імунітетом: доза лікарського засобу становить 3–12 мг/кг/доба залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Пацієнти із нирковою недостатністю.

При одноразовому застосуванні змінювати дозу не потрібно. Для хворих (включаючи дітей) із порушенням функції нирок при повторному застосуванні лікарського засобу слід у перший день лікування застосувати лікарський засіб у дозі 50–400 мг залежно від показань. Після цього (залежно від показань) добову дози визначати залежно від кліренсу креатиніну:

<i>Кліренс креатиніну (мл/хв)</i>	<i>Відсоток від рекомендованої дози</i>
> 50	100 %
≤ 50 (без діалізу)	50 %
Регулярний діаліз	100 % після кожного діалізу

Пацієнти, які перебувають на регулярному діалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного діалізу. У день, коли діаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо.

Пацієнти літнього віку.

Дозування слід підбирати залежно від стану нирок.

*Діти.*

Лікарський засіб у формі капсул застосовувати даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років.

***Передозування.***

Повідомлялося про передозування флуконазолу та розвиток галюцинацій та параноїдальної поведінки.

*Лікування:* симптоматична підтримуюча терапія, у разі необхідності – промивання шлунка. Флуконазол значною мірою екскретується з сечею, тому форсований діурез може

прискорити виведення лікарського засобу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

### ***Побічні реакції.***

Найчастіше (> 1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

Нечасто: вертиго.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

Часто: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання.

Нечасто: запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:*

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази.

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубину у плазмі крові.

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

*З боку обміну речовин, метаболізму:*

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

*З боку нервової системи:*

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

*З боку психіки:*

Нечасто: безсоння, сонливість.

*З боку серцево-судинної системи:*

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

*З боку крові та лімфатичної системи:*

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:*

Рідко: анафілаксія, бронхоспазм.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

реакції гіперчутливості, у тому числі:

Часто: висипання.

Нечасто: свербіж, гіперемія, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, анафілактичний шок, алопеція.

Невідомо: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:*

Нечасто: міалгія.

*Загальні розлади:*

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

*Діти.*

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень за участю дітей були співвідносні з такими у дорослих.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Капсули по 50 мг або 100 мг: по 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Капсули по 150 мг: по 1 капсулі у контурній чарунковій упаковці; по 2 або 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

### ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦА (FLUCONAZOLE-DARNITSA)

#### **Состав:**

*действующее вещество:* fluconazole;

1 капсула содержит флуконазола 50 мг, 100 мг или 150 мг;

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

#### **Лекарственная форма.** Капсулы.

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

#### **Фармакотерапевтическая группа.**

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ J02A C01.

#### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Механизм действия. Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-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 разнообразным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

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

*C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* к нему резистентна. Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемичных плесневых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

*Фармакокинетика.*

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

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

подобен концентрации лекарственного средства в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом, уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое.

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

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

*Фармакокинетика в особых категориях пациентов.*

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

Пациенты пожилого возраста.

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

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

#### Взрослые.

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

*Профилактика:* рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития; рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития; снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случаев в год); профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

#### Дети.

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

*Профилактика* кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом.

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

Терапию лекарственным средством можно начинать до получения результатов культуральных

и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальное лечение следует скорректировать соответствующим образом.

### ***Противопоказания.***

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

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

*Противопоказано одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Гидрохлоротиазид:* в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40 %. Такие параметры

взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

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

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

*Вориконазол, зидовудин, карбамазепин, метадон, рифабутин, цефексим, циклоспорин, фенитоин (внутривенно):* одновременное применение флуконазола и вышеуказанных лекарственных средств повышает  $C_{max}$  (для фенитоина  $C_{min}$ ) и AUC последних; лекарственные средства можно применять одновременно при условии коррекции дозы вышеуказанных лекарственных средств в зависимости от концентрации в плазме крови. Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия лекарственного средства. При одновременном применении флуконазола и рифабутин сообщалось о случаях развития увеита. Следует принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутин. Следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

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

*Азитромицин:* в ходе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном



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

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

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

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

*Антикоагулянты*: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. При одновременном применении лекарственных средств рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени и при необходимости – коррекция дозы варфарина.

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

*Витамин А*: сообщалось, что у пациента, одновременно применявшего трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумора головного мозга, который исчез после отмены флуконазола. Лекарственные средства можно применять одновременно, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

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

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

*Преднизон*: сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшая после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения

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

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

*Теофиллин:* в исследовании взаимодействия лекарственных средств применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18 %. За пациентами, применяющими теофиллин в высоких дозах, или теми, которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, рекомендуется наблюдать для выявления признаков развития токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности лекарственное средство следует отменить.

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

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

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

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* при одновременном применении с флуконазолом  $C_{max}$  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 потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются СYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

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

### **Особенности применения.**

Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

*Применение при глубоких эндемических микозах, криптококкозе, дерматофитии.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза и других форм эндемичных микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для

лечения таких заболеваний нет. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превосходит гризеофульвин по эффективности, поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

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

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

*Влияние на гепатобилиарную систему.* Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы лекарственного средства, продолжительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, для выявления симптомов более тяжелого поражения печени.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени. Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

*Влияние на сердечно-сосудистую систему.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT.

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

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

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

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

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

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

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

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Данные, полученные при разовом или повторном применении флуконазола в обычных дозах (< 200 мг/сутки) нескольким сотням беременных женщин в течение I триместра беременности, не продемонстрировали нежелательных эффектов на плод. Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), при применении беременным высоких доз флуконазола (400–800 мг/сутки) в течение по крайней мере 3 месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

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

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

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

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

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

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

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

***Способ применения и дозы.***

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

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

Взрослые.

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

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

*Кокцидиоидоз:* лекарственное средство применять в дозе 200–400 мг/сутки. Для лечения некоторых форм инфекций, особенно для лечения менингита, суточную дозу можно

увеличить до 800 мг. Продолжительность лечения – 11–24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента.

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

*Кандидоз слизистых оболочек:*

– кандидоз ротоглотки, пищевода: лекарственное средство применять в первый день в дозе 200–400 мг, в последующие – 100–200 мг/сутки. Продолжительность лечения в случае кандидоза ротоглотки – 7–21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом, в случае кандидоза пищевода – нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки продолжительность лечения 14–30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом;

– для предупреждения рецидива кандидоза пищевода или ротоглотки у пациентов с высоким риском его развития: лекарственное средство применять в дозе 100–200 мг/сутки или в дозе 200 мг 3 раза в неделю в течение неограниченного времени для пациентов с угнетением иммунитета;

– кандидурия: лекарственное средство применять в дозе 200–400 мг/сутки.

Продолжительность лечения – 7–21 день, но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом;

– хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: лекарственное средство применять в дозе 50–100 мг/сутки. Продолжительность лечения – 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

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

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

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

*Дерматомикозы:*

– микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: лекарственное средство применять в дозе 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения – 2–4 недели, в случае микоза стоп – до 6 недель;

– разноцветный лишай: лекарственное средство применять в дозе 300–400 мг 1 раз в неделю. Продолжительность лечения – 1–3 недели;

– дерматофитный онихомикоз: лекарственное средство применять в дозе 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя не отрастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3–6 месяцев и 6–12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

*Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией:*

лекарственное средство применять в дозе 200–400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм<sup>3</sup>.

Дети.

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

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

*Дети старше 12 лет.*

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

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

*Дети от 5 до 11 лет:*

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

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

<i>Клиренс креатинина (мл/мин)</i>	<i>Процент рекомендованной дозы</i>
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждого сеанса диализа

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

Пациенты с нарушением функций печени.

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

Пациенты пожилого возраста.

Дозировку лекарственного средства следует подбирать в зависимости от состояния почек.

*Дети.*

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

***Передозировка.***

Сообщалось о передозировке флуконазола и развитии галлюцинаций и параноидального поведения.

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

### ***Побочные реакции.***

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

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

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:*

Нечасто: вертиго.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

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

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

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

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

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

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

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:*

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

*Со стороны нервной системы:*

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса.

Редко: тремор.

*Со стороны психики:*

Нечасто: бессонница, сонливость.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

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

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:*

Редко: анафилаксия, бронхоспазм.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

реакции гиперчувствительности, в том числе:

Часто: высыпания.

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

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

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

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

Нечасто: миалгия.

*Общие нарушения:*

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

*Дети.*

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

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

Капсулы по 50 мг или 100 мг: по 10 капсул в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Капсулы по 150 мг: по 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке; по 2 или 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

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