МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **Медофлюкон®**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Медофлюкон®

Международное непатентованное или группировочное наименование: флуконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Активное вещество:		
Флуконазол	50 мг	150 мг
Вспомогательные вещества:		
Лактозы моногидрат	48 мг	145 мг
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	17 мг	50 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,5 мг	1,0 мг
Натрия лаурил сульфат	0,5 мг	1,0 мг
Магния стеарат	1,0 мг	3,0 мг
Капсулы		
Крышечка		
Краситель кармоизин (Е122)	0,000893 мг	-
Синий патентованный (Е131)	0,003952 мг	0,0133 мг
Титана диоксид (Е171)	0,285 мг	0,58 мг
Желатин	до 19 мг	до 29 мг
Корпус		
Синий патентованный (Е131)	-	0,02145 мг
Титана диоксид (Е171)	0,62 мг	0,94 мг
Желатин	до 31 мг	до 47 мг

Описание

Капсулы по 50 мг: бело-голубые твердые желатиновые капсулы №3 (корпус белого цвета, крышечка – голубая)

Капсулы по 150 мг: голубые твердые желатиновые капсулы №1 (корпус и крышечка голубые)

Содержимое капсул: белый сыпучий порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного

применения, производные триазола

Код АТХ: J02AC0l

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р-450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р-450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р-450 млекопитающих.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормоны (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Микробиология

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C.albicans*, *C. parapsilosis, C.tropicalis).* Для грибов рода *C.glabrata* и *C.guilliermondii* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) флуконазола является более высокой, в то время как *C. krusei* имеет природную устойчивость к воздействию флуконазола. Недавно появившиеся виды грибка *C.auris* сравнительно устойчивы к воздействию флуконазола.

Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans*и *Cryptococcus gatlii,* а также против эндемических плесневых грибков *Blastomyces*

dermalitides, Coccidiides immitis. , Histoplasma capsulatum и *Paracoccidioides brasiliensis.*

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryplococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum* spp. и *Trychophyton* spp.

Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

У обычно восприимчивых видов *Candida* наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые участвуют в биосинтезе эргостерола. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола. Точечные мутации в гене ERG 11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG 11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров. участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR.

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мг/л), рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Пограничные значения чувствительности

Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)

Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* (документ «EUCAST Fluconazole rational document (2013 г.)» - редакция 2; Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам под комитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам, (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК (2018-02-12)» - редакция 9.0). Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти

Противо-грибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч≤/Р>) в мг/л					Границы чувствитель-ности, которые не зависят от вида:Ч≤/Р> в мг/л
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candicla krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Флуконазол	2/4	0.002/32*		2/4	2/4	2/4

пограничные значения представлены в таблице ниже.

Ч-чувствительный; Р- резистентный

А — границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организмов, которые не имеют специфического пограничного значения. Прочерк — не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

* Значительное число инфекций вызваны *C.glabrata*, для которого значения МИК флуконазола составляют 2-32 мг/л при отсутствии механизмов резистентности. Поскольку существует мало лекарственных средств, подходящих для лечения инфекций мочевыводящих путей и инфекций слизистых оболочек, подлежащих лечению в условиях первичной медицинской помощи, флуконазол может быть подходящим выбором. В случаях, когда флуконазол является единственным доступные противогрибковым средством для лечения инфекций, вызванных

C.glabrata , может потребоваться применение более высокой дозы препарата.

Недостаточно доказательств того, что следующие штаммы являются хорошими мишенями для терапии флуконазолом: *C. dupliniensis, C. guilliermondii.*

Пограничные значения чувствительности согласно критериям ИКЛС

Пограничные значения чувствительности (Ч), признанные Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС), одинаковы, за исключением вида C. *glabrata,* для которого не установлены пограничные значения Ч, только признано пограничное значение чДз (чувствительный дозозависимый) ≤32 мг/л. ИКЛС также определяет пограничное значение чДз, равной 4 мг/л. для видов C.albicans, *C.parapsilosis* и *C.glabrata, и* ≥8 мг/л как значение резистентности (Р) для этих трех видов (Институт Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС). Нормативные показатели для определения противогрибковой чувствительности плесневых грибков. 1-й выпуск. ИКЛС дополнение М60 (ISBN 1 -56238-828-2 [Print]; ISBN 1 -56238-829-0 [Electronic]). Институт Клинических и Лабораторных Стандартов, 950 Вест Вэлли Роуд, Сюит 2500, Вайне, Пенсильвания 19087 США, 2017).

Пограничные значения чувствительности согласно критериям FDA (Требования FDA США для USPI)

Food and Drug Administration (FDA) Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС; хотя не использует терминологию чДз и рассматривает эти значения как «промежуточные» (I) (https://www.fda.gov/STIC).

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрации в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90 % от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полу вы ведения составляет около 30 ч. 90 % равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки). Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа.

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко 2-му дню. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с

белками плазмы крови низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80 % от его концентраций в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения — только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях.

В ходе исследования фармакокинетики с участием 10 женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг флуконазола. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации, составляющей приблизительно 98% от концентрации флуконазола в плазме крови матери.

Средняя пиковая концентрация составляла 2,61 мг/л по истечении 5,2 часов после приема препарата.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	**Доза (мг/кг)**	**Период полувыведения (час)**	**Площадь под кривой «концентрация-время»** (AUC) **мкг*ч/мл)**
9 мес – 13 лет	Однократно — внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7

9 мес – 13 лет	Однократно — внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Многократно — внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, C_{max} достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC - 76,4 ± 20,3 мкг ч/мл, а средний период полувыведения — 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max}. Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизмененном виде (0-24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания к применению

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз:
- слизистый кандидоз, в том числе орофарингиальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;
- дерматомикозы, в том числе дерматофития стоп, дерматофития туловища. паховая дерматофития. разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива;

- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированныхпациентов с высоким риском рецидива:

- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);

для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких, как пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

Флуконазол показан для лечения детей.

Флуконазол применяют для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;

- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);

- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента СУ РЗА4, такими, как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин (см. раздел «Взаимодействие с дру гими лекарственными препаратами»);

- дефицит лактазы, непереносимость галактозы. глюкозо-галактозная мальабсорбция;

- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С **осторожностью**

- печеночная недостаточность;

- почечная недостаточность;

- появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковым инфекциями;

- одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут;

- потенциально проаритмические состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности.

Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца.

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. раздел «Фармакокинетика»). Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы — 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того. что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно) и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0.39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40% рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13% рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении препарата флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими

показаниям и для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот, изменения суточной дозы не требуется.

Суточная доза препарата Медофлюкон® зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

Применение у взрослых

1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно применяют 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения, терапию в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

2. При кокцидиоидомикозе может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально, может длиться до 2 лет; она составляет 11 -24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес - при паракокцидиоидомикозе, 1 -16 мес - при споротрихозе и 3-17 мес — при гистоплазмозе.

3. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных

инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Лечение слизистого кандидоза

- При орофарингеальном кандидозе насыщающая доза составляет 200-400 мг в первый день, последующая доза: 100-200 мг один раз в сутки в течение 7-21 дня. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом кандидозе полости рта. связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.
- При кандидурии эффективная доза обычно составляет 200-400 мг/сут при длительности лечения 7-21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.
- При хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют 50-100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.
- При кандидозе пищевода насыщающая доза 200-400 мг в первый день, последующая доза: 100-200 мг в сутки. Курс лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.
- Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов препарат применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.
- Для предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов препарат применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у

пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

- При хроническом атрофическом кандидозе полости рта, связанном сношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.
- При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите препарат применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня — всего 3 дозы (в 1 -й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

Лечение дерматомикозов

- При инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия до 6 недель.
- При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300-400 мг один раз в неделю в течение 1 -3 недель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в день в течение 2-4 недель.
- При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфзицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 мес и 6-12 мес соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей. а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.
- Для профилактики кандидоза у пациентов со злокачественными опухолями рекомендуемая доза препарата Медофлюкон® составляет 200-400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Медофлюкон® применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в $мм^3$,

лечение продолжают еще 7 дней.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Медофлюкон® применяют ежедневно один раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза препарата Медофлюкон® составляет 3 мг/кг один раз в сутки. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг/сут.

Для лечения инвазивного кандидоза и криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 6 -12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, рекомендованная доза препарата Медофлюкон® составляет 6 мг/кг/сут.

Для профилактики грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для пациентов с почечной недостаточностью).

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата Медофлюкон® в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

Применение у пожилых людей

При отсутствии признаков почечной недостаточности Медофлюкон® применяют в обычной дозе. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

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

Гемодиализ	100 % после каждого гемодиализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых, в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Побочное действие

Критерии оценки частоты: очень частые ≥10 %; частые ≥ 1 % и < 10 %; нечастые ≥ 0,1 % и < 1 %; редкие > 0,01 % и < 0,1 %; очень редкие < 0,01 %, частота неизвестна – невозможно определить на основе имеющихся данных.

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции:

Со стороны нервной системы: частые - головная боль; *нечастые* - головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница. сонливость; *редкие* - тремор.

Со стороны пищеварительной системы: частые - боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; *нечастые* - метеоризм, диспепсия*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Со стороны гепатобилиарной системы: частые - повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; *нечастые* - холестаз, желтуха*, повышение концентрации билирубина; *редкие* - гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатоцеллюлярное повреждение.

Со стороны кожных покровов: *частые* - сыпь; *нечастые* - кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь); *редкие* - эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица. алопеция*; *частота неизвестна*- лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

*Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы *: редкие* - лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы:* анафилаксия (включая ангионевротический отек).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редкие* - увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны обмена веществ: редкие* - повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечастые - миалгия.

Прочие: нечастые - слабость. астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими, как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, и в одном случае у 42-летнего пациента, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение. Пациент был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 часов.

В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном через почки, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение

цизаприда и флуконазола противопоказано.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При применении флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, поэтому совместное применение их не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:

Амиодарон: применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг).

Лемборексант: одновременное применение с флуконазолом приводит к увеличению C_{max} и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза, соответственно, что, как ожидается, приведен к увеличению риска побочных реакций, таких, как сонливость. Следует избегать одновременного применения флуконазола и лемборексанта.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:

Препараты, влияющие на флуконазол

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств. метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C 19 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов. а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под

тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans,* отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus.* Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем, возможно развитие кровотечений (гематомы. кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном применении однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает

AUC триазолама приблизительно на 50 %, C_{max} - на 20-32 % и период полувыведения на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экс позицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

Циклоспорин: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном применении флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3 A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2 D6 (такими, как,

флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие, как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба, как указано в инструкции по медицинскому применению ибрутиниба, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогично C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 %, соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП.

При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП.

Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие, как флуконазол, повышают

концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном применении 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 %, соответственно, а при применении 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 %, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

Ивакафтор: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экс позиции гидроксиметил -ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие, как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 %. C_{max} - на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Пациентов, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снимается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина,

следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами. которые являются одновременно умеренным и ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно у величиваются (AUC на 200%, C_{max} на 80%) при совместном применении толваптана, субстрата CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких, как повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента.

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max}, и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %).

За пациентами. получающими такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в

сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % и 79 %, соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Особые указания

Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida,* которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *Candida krusei).* В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного

Возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В редких случаях применение

Флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым;

Признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентам, у которых во время

лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить.

Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными или системными грибковым и инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной экссудативной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. Флуконазол вызывает увеличение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления. Увеличение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими, как амиодарон), может быть усилено ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими, как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Повышенный риск развития угрожающей жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии может возникнуть у пациентов с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150 мг по

поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких, как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию. Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C 19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Сообщалось о развитии недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих терапию другими азолами (например, кетоконазолом). У пациентов, получающих флуконазол, наблюдались обратимые случаи недостаточности коры надпочечников.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог.

Форма выпуска

Капсулы 50 мг

По 7 капсул в блистер из ПВХ/Al фольги (контурная ячейковая упаковка). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Капсулы 150 мг

По 1 капсуле в стрипы из Al/Al фольги (контурная безъячейковая упаковка). По 1 или 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

4 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 ^{0}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Капсулы 150 мг — без рецепта (для терапии вагинального кандидоза).

Изменение №2 к ИМП П N011967/01

Владелец регистрационного удостоверения

Медокеми Лтд., Кипр

1-10 Constantinoupoleos street, 3011, Limassol, Cyprus

Производитель

Медокеми Лтд., Кипр

1-10, ул. Константинополеос, п/я 51409, Лимассол 3505, Кипр

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «МедСерв»

127006, г. Москва, Долгоруковская ул., д.35, оф. IV, тел. +7 (499) 973-06-06

pharmacovigilance@medochemie.com

Исполнительный директор
ООО «МедСерв»



Сенокосов В.А.