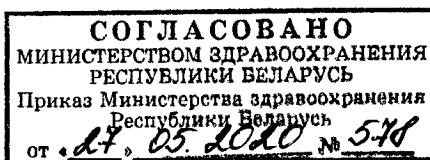


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
Флуконазол, раствор для инфузий 2 мг/мл
(в контейнерах полимерных)

Название лекарственного средства. Флуконазол

Международное непатентованное название. Fluconazole

Химическое название. 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол

Общая характеристика. Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор

Состав лекарственного средства:

Действующее вещество – флуконазол;

100 мл раствора содержит 200 мг флуконазола;

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций

Форма выпуска. Раствор для инфузий 2 мг/мл

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

Код АТС. J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противогрибковое средство. Ингибирует активность грибковых ферментов, зависимых от цитохрома P 450; останавливает превращение ланостерола грибковой клетки в мембранный липид эргостерол. В результате этого увеличивается проницаемость клеточной мембраны, нарушается ее рост и репликация. Флуконазол является более селективным по отношению к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным ферментам цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не оказывало влияния на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень стероидов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия с антипирином продемонстрировали, что применение флуконазола в дозе 50 мг разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*:

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

Флуконазол также проявляет активность *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также эндемичных плесневых грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических исследований, существует практически линейная (практически 1:1) зависимость между АUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично, лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует более высокую МИК, менее эффективно.

Механизмы развития резистентности

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы развития резистентности к противогрибковым средствам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие один или более механизмов развития резистентности, демонстрируют высокую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата *in vivo* в клинической практике.

Сообщалось о случаях развития суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* помимо *C. albicans* которые зачастую по своей природе являются нечувствительными к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В таких случаях требуется применение альтернативной антигрибковой терапии.

Пограничные значения (по EUCAST)

По результатам анализа фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клинического ответа EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным средствам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) разработал пограничные значения чувствительности к флуконазолу для грибов рода *Candida* (данные EUCAST, 2007, версия 2). Эти пограничные значения разделялись на пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя (которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК), и пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (которые чаще всего являются возбудителями инфекций у человека). Эти пограничные значения представлены в таблице ниже:

Противогрибковые средства	Пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (Ч≤/Р>)					Пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя ^A (Ч≤/Р>)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	НД	--	2/4	2/4	2/4

Ч = чувствительный, Р = резистентный

A = пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК. Они используются только для микроорганизмов, для которых не существуют конкретные пограничные значения.

НД = недостаточно доказательств того, что данный вид микроорганизмов хорошо поддается терапии этим лекарственным средством.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и при приеме внутрь;

Всасывание

При приеме внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его уровни в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90 % от уровней флуконазола в крови при в/в введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. C_{\max} достигается через 0,5-1,5 часа после приема флуконазола натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе.

Распределение

90 % равновесной концентрации достигается к 4-5 дню лечения препаратом при приеме 1 раз в сутки. Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь C_{ss} 90 % ко 2-му дню. Кажущийся V_d приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы – низкое (12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в грудном молоке, слюне и мокроте аналогичны его уровням в плазме. У больных грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % от уровня его в плазме. 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 1 раз/сутки концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед. концентрация флуконазола в роговом слое на 7-ой день составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 часов после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 часов.

Метаболизм и выведение

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В основном флуконазол выводится почками: приблизительно 80 % препарата выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. Период полувыведения составляет приблизительно 30 часов. Длительный период полувыведения из плазмы у людей позволяет принимать препарат один раз в сутки при вагинальном кандидозе и один раз в неделю при других показаниях.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика у детей

Фармакокинетические данные были оценены в 5 исследованиях у 113 детей: 2 исследования с однократной дозой, 2 исследования с повторной дозой и 1 исследование у недоношенных детей. Данные одного исследования не были интерпретируемыми из-за изменений путей введения во время исследования. Дополнительная информация была получена из данных пост маркетингового использования.

После введения флуконазола в дозе 2-8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC приблизительно равен 38 мкг*час/мл в расчете дозы 1 мг/кг. Средний период полувыведения флуконазола из плазмы варьировался от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял приблизительно 880 мл/кг после многократного введения. После однократного введения наблюдался более высокий период полувыведения флуконазола, равный примерно 24 часа. Этот показатель сопоставим с периодом полувыведения флуконазола после однократного внутривенного введения у детей в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения в данной возрастной группе составил 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен фармакокинетическими исследованиями у недоношенных детей (средний гестационный возраст 28 недель). Средний возраст на момент приема первой дозы составлял 24 часа (в пределах 9–36 часов), а средний вес при рождении составлял 0,9 кг (в пределах 0,75–1,10 кг) у 12 недоношенных новорожденных. Семь пациентов завершили исследование; каждому вводили 5 внутривенных инфузий флуконазола в дозе 6 мг/кг каждые 72 часа. Средний период

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

полувыведения составил 74 часа (в пределах 44-185 часов) в 1-й день и уменьшался со временем до 53 часов (в пределах 30-131 часов) на 7-й день и 47 часов (в пределах 27-68 часов) на 13 день. Площадь под кривой AUC (мкг*ч/мл) составила 271 (в пределах 173-385) в 1 день и увеличивалась до 490 (в пределах 292-734) на 7 день и уменьшалась до 360 (в пределах 167-566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070-1470) в первый день и увеличивался с течением времени до 1184 (диапазон 510-2 130) на 7 день и до 1 328 (диапазон 1 040-1 680) на 13 день.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

У пожилых пациентов (65 лет и старше) при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь (в некоторых случаях с одновременным применением диуретика) установлено, что C_{max} достигалось через 1,3 часа после приема и составляла 1,94 мкг/мл, среднее значение AUC – 76,4 ± 20,3 мкг*ч/мл, средний T_{1/2} – 46,2 часа.

Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременное применение диуретиков не вызывало выраженного изменения AUC и C_{max}, клиренс креатинина (74 мл/мин), доля препарата, выводимого с мочой в неизменном виде (0-24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов были ниже по сравнению с молодыми пациентами. Более высокие значения фармакокинетических параметров у пожилых пациентов, принимающих флуконазол, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

Фармакокинетика при нарушении почечной функции

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (со скоростью фильтрации клубочковой СКФ <20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому необходимо уменьшать дозу в данной группе пациентов. Флуконазол выводится с помощью гемодиализа и, в меньшей степени, перитонеального диализа. После 3-часового сеанса гемодиализа флуконазол выводится из крови примерно на 50%.

Фармакокинетика в период лактации

В фармакокинетическом исследовании у 10 кормящих женщин, которые временно или постоянно прекратили грудное вскармливание своих младенцев, оценивались концентрации флуконазола в плазме и в грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема флуконазола в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации равной примерно 98% от концентрации в материнской плазме. Через 5,2 часа после приема дозы средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая младенцем из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/в сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/в сутки, что составляет примерно 40% от рекомендованной неонатальной дозы (младенцы в возрасте < 2 недель) или 13% от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

Данные по доклинической безопасности

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при применении доз, значительно превышающих стандартные дозы, используемые у человека, что указывает на небольшую значимость для клинического применения.

Канцерогенез

Флуконазол не выявил признаков канцерогенного действия на мышях и крысах, получавших перорально в течение 24 месяцев в дозах 2,5, 5 или 10 мг/кг/сутки (примерно в 2-7 раз выше рекомендуемой дозы для человека). У самцов крыс, получавших флуконазол по 5 и 10 мг/кг/сутки, отмечалась повышенная частота развития гепатоцеллюлярной аденомы.

Мутагенез

Флуконазол, метаболически активный или неактивный, был отрицательным в тестах на мутагенность у 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и в системе лимфомы мыши L5178Y. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки мышинового костного мозга после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (человеческие лимфоциты, подвергшиеся воздействию флуконазола в концентрации 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь
Директор Министрства
Здравоохранения
Республики Беларусь

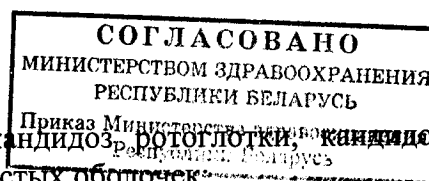
Репродуктивная токсичность

Флуконазол не оказывал влияние на фертильность самцов или самок крыс, получавших перорально суточные дозы 5, 10 или 20 мг/кг или парентеральные дозы 5, 25 или 75 мг/кг. Не наблюдалось эффектов на плод в дозе 5 или 10 мг/кг; увеличение анатомических вариантов у плода (дополнительные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки окостенения наблюдались при дозах от 25 и 50 мг/кг и более. При дозах от 80 до 320 мг/кг у крыс увеличивалась эмбриолетальность, а внутриутробные аномалии включали расщепление ребер, волчью пасть и аномальные черепно-лицевые оссификации. Наблюдалась задержка родовой деятельности при пероральном приеме в дозе 20 мг/кг, а слабая родовая деятельность и удлинение длительности родов наблюдались при дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг внутривенно. Нарушения в родах приводили к небольшому росту мертворожденных щенков и уменьшению выживаемости новорожденных при данных дозах. Это объясняется видоспецифическим снижением эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. Такое изменение уровня гормона не наблюдалось у женщин, получавших флуконазол.

Показания к применению

Лечение таких заболеваний у взрослых, как:

- Криптококковый менингит;
- Кокцидиоидомикоз;
- Инвазивный кандидоз;
- Кандидозы слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- Хронический оральный атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местной терапии;



Профилактика таких заболеваний у взрослых, как:

- Рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- Рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском его развития;
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Применение у детей

- Лечение кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода);
- Лечение инвазивного кандидоза;
- Лечение криптококкового менингита;
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом;
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию флуконазолом можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антифунгальную терапию.

При применении данного лекарственного средства необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему применению противогрибковых лекарственных средств.

Способ применения и дозы

Перед использованием препарат должен быть проверен визуально на предмет отсутствия нерастворимых частиц, изменений цвета и нарушений целостности упаковки.

Флуконазол применяют внутривенно капельно со скоростью не более 10 мл/мин.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. После получения результатов антифунгальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

При переводе пациента с в/в введения на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

В растворе для в/в введения флуконазол растворен в 0,9 % растворе натрия хлорида. В каждом 200 мг (100 мл) содержится по 15 ммоль Na^+ и Cl^- . Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

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

Применение у взрослых

<u>Показания</u>	<u>Рекомендации по дозированию</u>	<u>Продолжительность лечения</u>
Криптококкоз - криптококкового менингита	Лечение Нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день	Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель.
	Поддерживающая доза – 200-400 мг/сут	При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития	Рекомендуемая доза составляет 200 мг/сут	В течение неограниченного времени.
Кокцидиоидо микоз	Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сут	Продолжительность лечения составляет 11- 24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут.
Инвазивные кандидозы	Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день Поддерживающая доза – 400 мг/сут	Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Кандидоз слизистых оболочек	- Кандидоз ротоглотки Нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день Поддерживающая доза – 100-200 мг/сут	Продолжительность лечения 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом
	- Кандидоз пищевода Нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день Поддерживающая доза – 100-200 мг/сут	Продолжительность лечения 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

- Кандидурия	Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сут	В течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.
- Хронический атрофический кандидоз	Рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут	В течение 14 дней
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	Рекомендуемая доза составляет 50-100 мг/сут	Продолжительность лечения до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь № _____

Профилактика рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития.	- Кандидоз ротоглотки	100 мг до 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.
	- Кандидоз пищевода	100 мг до 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов со сниженным иммунитетом.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией		200 мг до 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 ³ .

Применение у детей

Максимальная доза не должна превышать 400 мг в день при применении у детей. Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Флуконазол применяют ежедневно 1 раз в сутки. Информация применения у детей с нарушением функции почек приведена в подразделе «Применение у пациентов с почечной недостаточностью». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились (информация о «доношенных новорожденных», у которых часто обнаруживается незрелость почек, изложена ниже).
Грудные дети, дети ясельного возраста, дети младшего и среднего школьного возраста (возраст от 28 дней до 11 лет):

Показания	Дозирование	Рекомендации
- Кандидоз слизистых	Начальная доза: 6 мг/кг Последующая доза: 3 мг/кг в день	Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации
- Инвазивные кандидозы	Доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от степени тяжести заболевания.	В зависимости от тяжести заболевания
- Криптококковый менингит	Дозы: 6 мг/кг в день	В зависимости от тяжести заболевания
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития		

- Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом

В зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозировку взрослых)

Подростки (от 12 до 17 лет):

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

Доношенные новорожденные младенцы (возраст от 0 до 27 дней):

У новорожденных флуконазол выводится медленно. фармакокинетических данных, подтверждающих приводимые в таблице относительно доз препарата для доношенных новорожденных детей.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Возрастная группа Дозы

Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней)

Дозу в мг/кг, рассчитываемую таким же образом, как и для грудных детей, ясельного возраста, детей младшего и среднего школьного возраста, следует вводить каждые 72 часа

Рекомендации

Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг, вводимую каждые 72 часа

Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней)

Дозу в мг/кг, рассчитываемую таким же образом, как и для грудных детей, ясельного возраста, детей младшего и среднего школьного возраста, следует вводить каждые 48 часов

Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг, вводимую каждые 48 часов

Применение у пожилых людей

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (Cl креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) устанавливают следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендованной дозы
≥ 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждого 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.

Применение у пациентов с недостаточностью функции печени

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функций печени,

поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно.

Если была пропущена доза

Поскольку вы будете получать это лекарство под пристальным медицинским наблюдением, вряд ли будет пропущено введение дозы. Однако сообщите своему врачу или фармацевту, если вы думаете, что было забыто введение дозы.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 1/10$) являются головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 ($< 1/10000$), и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Нечасто: анемия. Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы. Редко: анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания. Нечасто: снижение аппетита. Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Психические нарушения. Нечасто: бессонница, сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль. Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса. Редко: тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта. Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца. Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Желудочно-кишечные нарушения. Часто: боль в животе, диарея, тошнота, рвота. Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы. Нечасто: холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина. Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто: сыпь. Нечасто: зуд, медикаментозный дерматит, крапивница, повышенное потоотделение. Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алоpecia. Частота неизвестна: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения. Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

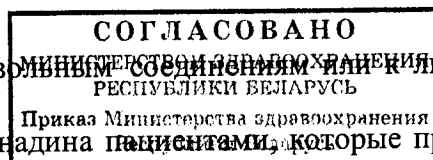
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности

лекарственного препарата (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина **пациентами, которые применяют Флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).**
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).



Передозировка

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении. При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

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

Меры предосторожности

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

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

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций для дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

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

Недостаточность надпочечников. Установлено, что кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность, что также в редких случаях может быть применимо к флуконазолу. Недостаточность надпочечников, связанная с сопутствующим лечением преднизолоном, описана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной

зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии. При изменении функциональных проб печени на фоне применения флуконазола необходимо тщательное наблюдение с целью раннего выявления более тяжелого поражения печени. Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол удлиняет интервал QT путем ингибирования тока ионов через выпрямляющие калиевые каналы (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызываемое другими лекарственными средствами (такими как амиодорон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата Флуконазол. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение лекарственных средств, влияющих на интервал QT. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии. Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с препаратами, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

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

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

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

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

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки.

Вспомогательные вещества. В растворе для внутривенного введения флуконазол растворен в 0,9 % растворе натрия хлорида. Это лекарственное средство содержит 15 ммоль (345 мг) натрия в каждом контейнере (на 100 мл), что эквивалентно 17% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого. Это следует учитывать при применении у пациентов на диете с низким содержанием соли.

Применение в период беременности и кормления грудью

Беременность

Результаты обсервационного исследования показали повышенный риск спонтанных аборт

у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности. Сообщалось о многочисленной врожденной патологии у новорожденных (включая брадифрению, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сут) в течение не менее трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Флуконазол в стандартных дозах и короткими курсами лечения следует применять во время беременности только, если явно необходимо. Флуконазол в высоких дозах и/или длительно не следует использовать во время беременности за исключением потенциально опасных для жизни инфекций.

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко, и при этом его концентрации в плазме крови и в грудном молоке равны. Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 150 мг. Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении Флуконазола или при его применении в высоких дозах. Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью матери в препарате Флуконазол и любыми возможными побочными эффектами у младенца, находящегося на грудном вскармливании, от флуконазола или исходного состояния матери.

Фертильность

Флуконазол не оказывает влияния на фертильность самок и самцов крыс.

Влияние на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказано сочетанное применение Флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. мерцание/трепетание желудочков (аритмия типа "пируэт"). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза/сут приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме 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. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

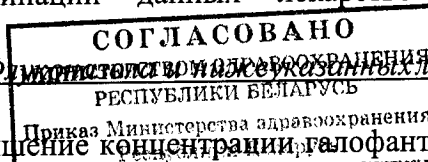
Астемизол: Совместное применение флуконазола и астемизола может уменьшить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях – к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение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

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующих

исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной летальности. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение Флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств



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

Совместное применение Флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Совместное применение Флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы

Влияние других лекарственных средств на Флуконазол

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

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности T_{1/2} флуконазола на 20 %. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Влияние Флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором CYP2C19. Кроме наблюдаемых/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью, при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

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

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

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам выявило небольшой аддитивный противогрибковый эффект при

системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: в постмаркетинговом опыте, как и в случае с другими противогрибковыми азолами, сообщалось о случаях кровотечения (кровоточивости, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в связи с увеличением протромбинового времени у пациентов, получавших флуконазол одновременно с варфарином. Во время сопутствующего лечения флуконазолом и варфарином протромбиновое время было увеличено в 2 раза, вероятно, из-за ингибирования метаболизма варфарина через CYP2C9. У пациентов, получающих антикоагулянты типа кумарина или индандиона одновременно с флуконазолом, следует тщательно контролировать протромбиновое время. Может потребоваться корректировка дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), то есть мидазолам, триазолам: после перорального приема мидазолама флуконазол приводил к значительному увеличению концентраций мидазолама и психомоторных эффектов. Одновременный прием флуконазола 200 мг и мидазолама 7,5 мг перорально увеличивал AUC мидазолама и период полувыведения в 3,7 раза и в 2,2 раза соответственно. Флуконазол по 200 мг в сутки, вводимый одновременно с триазоламом по 0,25 мг перорально, увеличивал AUC триазолама и период полувыведения в 4,4 раза и в 2,3 раза соответственно. Потенцированные и пролонгированные эффекты триазолама наблюдались при одновременном лечении флуконазолом. Если сопутствующая бензодиазепиновая терапия необходима у пациентов, получающих флуконазол, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы бензодиазепина, и следует надлежащим образом контролировать пациентов.

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

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

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

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Стало известно, что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностике или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб: Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию олапариба в плазме крови; одновременный прием не рекомендуется. Если невозможно избежать этой комбинации, необходимо ограничить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Циклоспорин: флуконазол значительно увеличивает концентрацию и AUC циклоспорина. Во время сопутствующего лечения флуконазолом по 200 мг в сутки и циклоспорином (2,7 мг/кг/сутки) наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эта комбинация может быть использована путем снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от его концентрации и эффектов препарата.

Эверолимус: хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

Такролимус: флуконазол может увеличивать сывороточные концентрации перорально вводимого такролимуса до 5 раз из-за ингибирования метаболизма такролимуса через CYP3A4 в кишечнике. Никаких существенных фармакокинетических изменений не наблюдалось при внутривенном введении такролимуса. Повышенные уровни такролимуса были связаны с нефротоксичностью. Доза перорально вводимого такролимуса должна быть уменьшена в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана и его активного метаболита (E-31 74), который обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): при одновременном применении с флуконазолом повышались C_{max} и AUC флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном повышались C_{max} и AUC фармакологически активного изомера (S-(+)-ибупрофена). Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендовано осуществлять мониторинг побочных реакций, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Сопутствующее повторное введение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно вызывало увеличение фенитоина AUC₂₄ на 75% и C_{min} на 128%. При совместном введении следует контролировать концентрацию фенитоина в сыворотке, чтобы избежать токсичности фенитоина.

Преднизон: сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшая после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Вероятно, отмена флуконазола вызвала усиление активности CYP3A4 и ускорение метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать в отношении симптомов токсичности рифампицина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме приводил у здоровых добровольцев к увеличению T1/2 пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместно флуконазол и пероральные препараты сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии и при необходимости корректировать дозу.

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным 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 одновременно являются умеренными ингибиторами CYP2C19 и CYP3A4 (например, флуконазол). Возможно, может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба.

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

Витамин А: сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумора головного мозга, который исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол: (ингибитор CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола и флуконазола внутри здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению максимальной концентрации и AUC вориконазола. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

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

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 приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола 1 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.

Зидовудин: флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно, благодаря примерно 45% снижению перорального клиренса зидовудина. Период полувыведения зидовудина также был продлен примерно на 128% после комбинированной терапии флуконазолом. Пациенты, получающие эту комбинацию, должны быть проверены на развитие побочных реакций, связанных с зидовудином. Может быть рассмотрено снижение дозы зидовудина.

Ивакафтор: Одновременное применение с ивакафтором – модулятора регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидрокси-ивакафтора (M1) – в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижать дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

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.

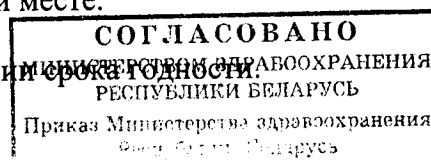
Фармацевтическое взаимодействие

Флуконазол – совместим со следующими растворами: 20 % раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартманна, раствор калия хлорида в глюкозе, 4,2 % или 5% раствор натрия бикарбоната, аминозин, изотонический физиологический раствор. Флуконазол можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска. По рецепту.



Упаковка. По 100 мл в контейнеры полимерные для инфузионных растворов.

Каждый полимерный контейнер вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в прозрачный пакет.

Для стационаров: каждый контейнер полимерный помещают в прозрачный пакет и укладывают 100 упаковок вместе с 5-10 инструкциями по медицинскому применению в ящики из картона гофрированного.

Информация о производителе

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд», Республика Беларусь
222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124-3
Тел./факс (+375 17) 373-31-90