МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005224 - 031218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Биннофлуназол

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Биннофлуназол

Международное непатентованное наименование: флуконазол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав:

Действующее вещество:

Флуконазол	2,0 г
Вспомогательные вещества:	
Натрия хлорид	9,0 г
Вода для инъекций	до 1 л

Теоретическое значение осмолярности 315 мОсм/л.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в клинических исследованиях в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans, Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus neoformans.*

Была показана активность флуконазола в условиях *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов: *Candida dubliniensis, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida lusitaniae*, однако клиническое значение этого неизвестно.

При внутривенном введении флуконазол проявлял 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), *Cryptococcus neoformans (*включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.* и *Trychophyton spp.* Установлена также активность флуконазола на моделях эндемичных микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) *и Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от системы 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 в плазме крови у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на концентрации эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14-α-деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 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 множественной лекарственной устойчивости (MDR), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам (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 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

Фармакокинетика

Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении (в/в) и приеме внутрь. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 часа после приема флуконазола натощак, а период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 30 часов. 90 % равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата 1 раз в сутки).

Введение «ударной» дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко 2-му дню терапии. 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 1 раз в сутки концентрация флуконазола в роговом слое

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 1 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 ногтевой пластинке после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтевых пластинках, через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтевых пластинках.

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

Длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови позволяет применять флуконазол 1 раз в сутки или 1 раз в неделю – при других показаниях.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие фармакокинетические параметры:

Возраст	**Доза (мг/кг)**	**$T_{1/2}$ (час)**	**Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) (мкг·ч/мл)**
11 дней – 11 месяцев	Однократно – в/в 3 мг/кг	23	110,1
5 лет – 15 лет	Многократно – в/в 2 мг/кг	17,4*	67,4*
5 лет – 15 лет	Многократно – в/в 4 мг/кг	15,2*	139,1*
5 лет – 15 лет	Многократно – в/в 8 мг/кг	17,6*	196,7*

* показатель, отмеченный в последний день

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили в/в в дозе 6 мг/кг каждый 3 день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в отделении интенсивной терапии. Средний $T_{1/2}$ составлял 74 часа (в пределах 44-185 часов) в 1 день, с уменьшением на 7 день в среднем до 53 часов (в пределах 30-131 часов) и на 13 день в среднем до 47 часов (в пределах 27-68 часов).

Значение AUC составляло 271 мкг·ч/мл (в пределах 173-385 мкг·ч/мл) в 1 день, затем увеличивалось до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292-734 мкг·ч/мл) на 7 день и снижалось в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167-566 мкг·ч/мл) к 13 дню.

Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1 день, затем увеличивался в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7 день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13 день.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

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

Показания к применению

Взрослые

- Криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в том числе у пациентов с нормальным иммунным ответом и у пациентов с ВИЧ инфекцией, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита, поддерживающая терапия с целью профилактики криптококкоза у пациентов с ВИЧ инфекцией.
- Генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в том числе у пациентов со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии и получающих цитотоксические и иммуносупрессивные средства, а также у пациентов с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза.
- Кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые полости рта и глотки, пищевода,

неинвазивные бронхо-легочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в том числе у пациентов с нормальной и подавленной иммунной функцией, профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у пациентов с ВИЧ инфекцией.

- Профилактика грибковых инфекций у пациентов со злокачественными опухолями, предрасположенных к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии.
- Микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, кожные кандидозные инфекции.
- Глубокие эндемические микозы у пациентов с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз.

Дети

- Слизистый кандидоз (орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода);
- Инвазивный кандидоз;
- Криптококковый менингит;
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой;
- Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском менингита.

Следует принимать во внимание официально утвержденные рекомендации по надлежащему использованию противогрибковых препаратов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным соединениям 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 средствами»).
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью:

- Нарушение функции печени.
- Нарушение функции почек.
- Появление кожной сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями.
- Одновременное применение с амиодароном.
- 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).
- Одновременное применение лекарственных препаратов с узким терапевтическим профилем, метаболизирующихся изоферментами CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых исследований 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) по поводу кокцидиоидомикоза. 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, поэтому его назначение женщинам в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Внутривенные инфузии.

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

Флуконазол можно принимать внутрь или вводить внутривенно путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин, выбор способа применения зависит от клинического состояния пациента. При переводе пациента с внутривенного введения на прием препарата внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется. В растворе флуконазола для инфузий содержится 0,9 % раствор натрия хлорида, в каждых 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль ионов натрия и хлора. Поэтому у пациентов, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Биннофлуназол – раствор для инфузий совместим со следующими растворами:

- 20 % раствор декстрозы
- раствор Рингера
- раствор Хартмана
- раствор калия хлорида в декстрозе
- 4,2 % раствор натрия бикарбоната
- аминофузин
- 0,9 % раствор натрия хлорида.

Биннофлуназол 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.

Суточная доза препарата Биннофлуназол 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. У пациентов с ВИЧ инфекцией и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия.

Применение у взрослых

При *криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации* в первый день обычно применяют 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 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 ВИЧ инфекцией*, после завершения полного курса первичного лечения, терапию препаратом Биннофлуназол в дозе 200 мг/сут можно продолжать неопределенно долго.

При *кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях* насыщенная 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.

При *орофарингеальном кандидозе* начальная доза в первый день 200 мг или 400 мг, затем 100-200 мг 1 раз в сутки в течение 7-21 дней (до достижения ремиссии). 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 Биннофлуназол обычно применяют в дозе 50 мг 1 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 день. 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 насыщенная 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, больным 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* после завершения полного курса первичной терапии препаратом можно применять от 100 до 200 мг в сутки или по 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

Для *профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией* рекомендуемая доза флуконазола 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. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в $мм^3$, лечение продолжают еще 7 дней.

Для *предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов* с высоким риском рецидивов Биннофлуназол 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 *глубоких эндемических микозах.* 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 и может составлять 11-24 мес.

При *инфекциях кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и при кандидозных инфекциях*, рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель).

При *отрубевидном лишае* рекомендуемая доза составляет 300 мг 1 раз в неделю в течение 2-х недель; некоторым пациентам требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как для некоторых пациентов оказывается достаточно однократного приема 300-400 мг.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая превышала бы таковую у взрослых, то есть не более 400 мг/сут. Препарат Биннофлуназол применяют ежедневно 1 раз в сутки.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза препарата Биннофлуназол составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применить «ударную» дозу 6 мг/кг.

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

Для подавления *рецидива криптококкового менингита у детей с ВИЧ инфекцией* рекомендованная доза препарата Биннофлуназол составляет 6 мг/кг 1 раз в сутки.

Для профилактики грибковых инфекций у пациентов 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/сут 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).

Применение у детей в возрасте 4-х недель и менее

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые 2 недели жизни препарат Биннофлуназол применяют в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 часа. Детям в возрасте 3-х и 4-х недель ту же дозу вводят с интервалом 48 часов (максимальная доза 12 мг/кг не должна быть превышена).

Применение у детей в возрасте от 12 до 18 лет

В зависимости от веса и возраста подбирается оптимальная доза. По данным фармакокинетики у детей более высокий клиренс флуконазола, чем у взрослых. Доза 100 мг, 200 мг и 400 мг у взрослых соответствует дозе 3 мг/кг, 6 мг/кг и 12 мг/кг у детей для получения сопоставимого системного воздействия.

Применение у пациентов пожилого возраста

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат Биннофлуназол применяют в обычной дозе.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 50 мл/мин) дозу препарата Биннофлуназол корректируют, как описано ниже.

При однократном применении 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 %
Регулярный диализ	100 % после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В дни, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от КК) 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.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

У данной категории пациентов препарат должен применяться с осторожностью.

Побочное действие

Переносимость флуконазола обычно очень хорошая.

В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях по изучению применения отмечали следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия*, рвота*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, повышение концентрации билирубина в плазме крови, сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы [АЛТ] и аспартатаминотрансферазы [АСТ]), щелочной фосфатазы, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, желтуха*, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение.

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

*Нарушения со стороны сердца**: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как ВИЧ инфекция 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

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

Лечение: в случае передозировки проводится симптоматическое лечение.

Флуконазол выводится в основном почками, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает

концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, возможно развитие аритмии (желудочковой тахикардии типа «пируэт»). Поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом

Амиодарон: при одновременном применении флуконазола и амиодарона возможно удлинение интервала QT на ЭКГ. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, особенно в случае применения флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. желудочковая тахикардия по типу «пируэт». 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 удлинению 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 удлинения интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинение интервала QT на ЭКГ 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 одновременно 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 на ЭКГ и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований в условиях *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 на ЭКГ и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований в условиях *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT на ЭКГ и в некоторых случаях с развитием желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардии по типу «пируэт») и, вследствие этого, к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

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

Одновременно принимаемые препараты, влияющие на фармакокинетику флуконазола

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 $T_{1/2}$ флуконазола – на 20 %. У пациентов,

одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Одновременно принимаемые препараты, на фармакокинетику которых влияет флуконазол

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2С9 и 3А4 цитохрома Р450 (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, CYP2C19 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 Биннофлуназол в связи с его длительным $T_{1/2}$.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, удлинение $T_{1/2}$ 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 в плазме крови 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 *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *Aspergillus 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, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать

протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянта.

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 в плазме крови и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости одновременной терапии бензодиазепинами у пациентов, принимающих флуконазол, следует контролировать состояние пациента с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном применении однократной дозы триазолама флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, C_{max} – на 25-32 % и $T_{1/2}$ – 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 в плазме крови/эффекта.

Невирапин: одновременный 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.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК): некоторые БМКК (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию БМКК. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

Циклоспорин: у пациентов после трансплантации применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина в плазме крови. Однако при многократном применении флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина в плазме крови у реципиентов костного мозга не

наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в плазме 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 в плазме крови.

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 в плазме крови может привести к угнетению дыхательной функции.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (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 креатининфосфокиназы в плазме крови. В случае значительного увеличения концентрации креатининфосфокиназы в плазме крови или, если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

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

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом рецепторов ангиотензина II. 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 в плазме крови 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 в плазме крови 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 проявлений токсичности, связанных с НПВП.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на концентрацию гормонов в плазме крови не установлено, тогда как при ежедневном применении 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови увеличиваются на 40 % и 24 %, соответственно, а при применении 300 мг флуконазола 1 раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона в плазме крови возрастают на 24 % и 13 %, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

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

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного

курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене 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 развития увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

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

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

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол приводит к удлинению $T_{1/2}$ препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) для приема внутрь. Пациентам с сахарным диабетом можно назначать одновременное применение флуконазола и препаратов сульфонилмочевины для приема внутрь, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего до 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 плазме крови.

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается 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 одновременном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

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 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 транс-ретиноевой 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 в плазме крови на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен замедлением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней пациентам с ВИЧ инфекцией и СПИД-ассоциированным комплексом (ARC) установлено значительное увеличение в плазме крови AUC зидовудина (20 %).

Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг два 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/сут

в течение 4 дней) приводит к увеличению C_{max} и AUC вориконазола в плазме крови на 57 % и 79 %, соответственно. Данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

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.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола, взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола неизвестны.

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 больных 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 больного. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии.

Больных, 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 больных в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты с ВИЧ инфекцией более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными или системными грибковыми 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. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у больных с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. 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. 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 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, CYP2C19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препарата Биннофлуназол необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 2 мг/мл.

По 100 мл, 200 мл в пластиковые флаконы с запаянной горловиной из полиэтилена низкой плотности без колпачка или с защитным колпачком из полиэтилена или полипропилена, со шкалой объемов на боковой поверхности или без нее, с кольцом держателем на дне пластикового флакона или без него. На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону помещают в индивидуальную картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

или

От 1 до 100 флаконов помещают в ящики из гофрированного картона вместе с равным количеством инструкций по применению (для стационаров).

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Тел./факс: +7 (495) 794-89-30, +7 (495) 753-29-35; эл. почта: alium@binnopharm.ru

Производитель (все стадии производства)

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Тел./факс: +7 (495) 794-89-30, +7 (495) 753-29-35; эл. почта: alium@binnopharm.ru

Руководитель отдела регистрации ЛС Н.Г. Гордеева