МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Флуконазол Зентива**

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013252/03-220616
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер: П N013252/03**

**Торговое название препарата:** Флуконазол Зентива

**Международное непатентованное название:** флуконазол

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав**

Каждый флакон (100 мл) содержит:

*Активное вещество:* флуконазол 200 мг.

*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид 900 мг, вода для инъекций до 100 мл.

**Описание**

Прозрачный бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковое средство.

**Код АТХ:** J02AC01.

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

*Механизм действия*

Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от изоферментов системы цитохрома Р450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны грибов, нарушает ее рост и репликацию.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает эти изоферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом он в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека).

Флуконазол, вводившийся в дозе 50 мг в день на протяжении до 28-ми дней, значимо не влиял на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или половых стероидов у

женщин детородного возраста. Флуконазол в дозах 200-400 мг в день не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКТГ) у здоровых мужчин. Исследования лекарственного взаимодействия с антипирином показали, что применение однократной или многократных доз флуконазола 50 мг не влияют на метаболизм данного препарата.

*Чувствительность к препарату в условиях in vitro*

В условиях in vitro флуконазол демонстрирует противогрибковую активность в отношении большей части видов гриба рода *Candida* (в том числе *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis).* Чувствительность *C. glabrata* к флуконазолу в широкой степени варьирует, а *C. krusei* резистентны к флуконазолу.

Флуконазол также демонстрирует активность in vitro в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii,* равно как и в отношении эндемических плесневых грибов *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

При приеме внутрь 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 эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

*Взаимосвязь фармакокинетики / фармакодинамики*

В исследованиях на животных была отмечена корреляция между значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и эффективностью в отношении экспериментальных микозов, вызванных *Candida spp.* В соответствии с результатами клинических исследований, существует почти линейная взаимосвязь между площадью под кривой «концентрация – время» (AUC) и дозой флуконазола (близкая к 1:1). Также отмечается прямая, хотя и недостаточная связь между AUC или дозой и успешным клиническим ответом на терапию кандидоза полости рта и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично существует меньшая вероятность эффективности флуконазола в случае инфекций, вызванных штаммами, которые характеризуются большим значением МИК флуконазола.

*Механизмы развития резистентности*

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 MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам).

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 обладает сходными фармакокинетическими свойствами при внутривенном введении и при приеме внутрь.

*Всасывание*

Флуконазол хорошо всасывается при приеме внутрь, и его концентрация в плазме крови превышает 90 % концентрации, достигаемой при внутривенном введении. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Максимальная плазменная концентрация ($C_{max}$) после приема натощак достигается через 0,5-1,5 часа. Концентрации в плазме крови пропорциональны дозе препарата. 90 % равновесной концентрации, достигается к 4-5-му

дню при введении препарата 1 раз в сутки. Введение нагрузочной дозы (в 1-й день), которая вдвое превышает суточную дозу, обеспечивает достижение 90 % равновесной концентрации в плазме крови на второй день терапии.

*Распределение*

Кажущийся объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Содержание препарата в слюне и мокроте сходно с концентрацией в плазме. У пациентов с грибковым менингитом концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости составляет около 80 % от соответствующей концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, которые превышают сывороточную концентрацию, определяются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое кожи. При введении в дозе 50 мг 1 раз в день концентрация флуконазола после 12 дней терапии равнялась 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения терапии все еще составляла 5,8 мкг/г. При использовании дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое кожи на 7-й день лечения равнялась 23,4 мкг/г, а через 7 дней после введения второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-х месяцев введения в дозе 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных заболеванием ногтях. Препарат все еще обнаруживался в образцах ногтей, взятых через 6 месяцев после завершения терапии.

*Биотрансформация*

Флуконазол метаболизируется в незначительной степени. Лишь 11 % дозы, меченной радиоактивным изотопом, выводилась в измененном виде с мочой. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19.

*Выведение*

Период полувыведения ($T_{½}$) флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится через почки, причем около 80 % введенного препарата обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

Продолжительный $T_{½}$ флуконазола из плазмы делает возможным его введение 1 раз в сутки и 1 раз в неделю при различных показаниях.

*Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции почек*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 20 мл/мин) $T_{½}$ препарата

увеличивается с 30 до 98 часов, в связи с чем необходимо проводить уменьшение дозы. Флуконазол выводится путем гемодиализа и, в меньшей степени, перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает плазменную концентрацию флуконазола приблизительно на 50 %.

*Фармакокинетика у детей*

Данные по фармакокинетике флуконазола были получены у 113 детей в ходе пяти исследований (двух исследований применения однократной дозы, двух исследований применения многократных доз и одного исследования применения препарата у недоношенных младенцев).

После применения флуконазола в дозе 2-8 мг/кг у детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет было получено значение AUC, приблизительно равное 38 мкг*час/мл на 1 мк/кг дозированных единиц. После применения многократных доз препарата его средний $T_{½}$ варьировал от 15 до 18 часов, а объем распределения составил около 880 мл/кг. После применения однократной дозы флуконазола отмечался более продолжительный $T_{½}$, который составил приблизительно 24 часа. Это сравнимо со значением $T_{½}$ флуконазола, после его однократного внутривенного введения в дозе 3 мг/кг у детей в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения препарата у детей данной возрастной группы составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен его фармакокинетическими исследованиями на недоношенных младенцах. Средний возраст 12 недоношенных детей, родившихся приблизительно на 28 неделе беременности, на момент введения первой дозы препарата составил 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес - 0,9 кг (диапазон 0,75-1,10 кг). Исследование завершили семь пациентов, максимальное количество внутривенных инъекций, введенных один раз в 72 часа в дозе 6 мг/кг, составило 5. Средний $T_{½}$ флуконазола составил 74 часа (диапазон от 44 до 185) в первый день терапии, а затем уменьшился до 53 часов (диапазон 30-131) на седьмой день и 47 часов (диапазон 27-68) на 13 день лечения. AUC составила 271 мкг*ч/мл (диапазон 173-385) в первый день терапии, а затем увеличилась до 490 мкг*ч/мл (диапазон 292-734) на седьмой день и снизилась 360 мкг*ч/мл (диапазон 167-566) на 13 день лечения. Объем распределения составил 1183 мл/кг (диапазон 1070-1470) в первый день терапии, а затем увеличился до 1184 мл/кг (диапазон 510-2130) на седьмой день и 1328 мл/кг (диапазон 1040-1680) на 13 день лечения.

*Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста*

Было проведено фармакокинетическое исследование с участием 22 пациентов возрастом $\geq 65$ лет, получавших внутрь 50 мг флуконазола однократно. Десять пациентов

одновременно получали диуретики. $C_{max}$ составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после введения препарата. Средняя AUC равнялась 76,4 ± 20,3 мкг*ч/мл, а средний $T_{½}$ – 46,2 часа. Данные фармакокинетические показатели превышают аналогичные значения у здоровых молодых мужчин. Сопутствующее применение диуретиков на AUC или $C_{max}$ существенно не влияло. Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент препарата, выводившегося в неизмененном виде с мочой (0-24 ч, 22 %), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пациентов пожилого возраста были ниже, чем у более молодых добровольцев. Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, очевидно, связаны со сниженной почечной функцией у данной возрастной группы.

**Показания к применению**

1. Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:
   - криптококковый менингит;
   - кокцидиоидомикоз;
   - инвазивный кандидоз;
   - кандидоз слизистых оболочек, в т.ч. орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
   - хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно.
2. Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:
   - рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов;
   - рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
   - для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).
3. Флуконазол показан для применения у доношенных новорожденных, младенцев, детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет:
   - флуконазол применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве

поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям;
- одновременное применение с терфенадином (во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и более);
- одновременное применение с цизапридом, астемизолом, эритромицином, пимозидом, хинидином, амиодароном или других препаратов, удлиняющих интервал QT и увеличивающих риск развития тяжелых нарушений ритма сердца;
- период грудного вскармливания (в случае многократного применения или применения в высоких дозах).

**С осторожностью**

При нарушениях функции печени и/или почек; при появлении сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями; при одновременном применении с терфенадином в дозах менее 400 мг в сутки; при одновременном применении с лекарственными средствами, метаболизм которых опосредуется изоферментами CYP2C9 и CYP3A4; при потенциальных проаритмогенных состояниях у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения водно-электролитного баланса, одновременное применение лекарственных средств, вызывающих аритмии); при беременности; при одновременном приеме внутрь потенциально гепатотоксичных лекарственных средств; при злоупотреблении алкоголем.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Контролируемых исследований по применению препарата у беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых в течение трех (минимум) или более месяцев получали терапию флуконазолом в высоких дозах (400-800 мг в сутки) 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. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за

исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции.

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение женщинами в период грудного вскармливания не рекомендуется.

**Способ применения и дозы**

Терапию можно начинать до получения результатов микологического теста (посева) и других лабораторных исследований. Когда результаты этих исследований станут известными, противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом. При переводе пациента с внутривенного введения раствора на прием препарата внутрь или наоборот изменение суточной дозы не требуется.

Скорость внутривенной инфузии препарата не должна превышать 10 мл в минуту.

Препарат Флуконазол Зентива поставляется в виде 0,9 %-ого раствора натрия хлорида (9 мг/мл) для инфузий, при этом каждые 200 мг (флаконы по 100 мл) препарата содержат 15,4 ммоль ионов натрия и 15,4 ммоль ионов хлорида. Так как препарат Флуконазол Зентива поставляется в виде раствора натрия хлорида, следует уделять особое внимание скорости введения препарата у пациентов, которым показано ограничение потребления натрия или жидкости.

При выборе дозы следует учитывать результаты посева и степень тяжести грибковой инфекции. Лечение микозов, требующих многократного введения препарата, следует продолжать до тех пор, пока клинические показатели или результаты лабораторных анализов не подтвердят эффективность выбранной терапии. Недостаточная продолжительность лечения может привести к рецидиву активной инфекции.

Взрослые пациенты

| **Показания к применению** | | **Дозы** | **Продолжительность терапии** |
|---|---|---|---|
| Криптококкоз | Лечение криптококкового менингита | Нагрузочная доза (1 день): 400 мг (200 мл)/сутки. Последующие дозы: 200 - 400 мг (100 - 200 мл)/сутки | Обычно не менее 6 - 8 недель. При жизнеугрожающих инфекциях суточная доза может быть повышена до 800 мг (400 мл) |
| | Поддерживающая терапия для | 200 мг (100 мл)/сутки | 200 мг (100 мл)/сутки (длительность терапии |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива | | определяется врачом) |
| Кокцидиоидомикоз | | 200 - 400 мг (100 - 200 мл)/сутки | От 11 до 24 месяцев или дольше в зависимости от состояния пациента. При некоторых инфекциях и особенно менингеальной возможно использование суточной дозы 800 мг (400 мл) |
| Инвазивный кандидоз | | Нагрузочная доза (1 день): 800 мг (400 мл)/сутки. Последующие дозы: 400 мг (200 мл)/сутки | В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии составляет 2 недели после получения первой отрицательной гемокультуры и разрешения признаков и симптомов кандидемии |
| Лечение кандидоза слизистых оболочек | Орофарингеальный кандидоз | Нагрузочная доза (1 день): 200 - 400 мг (100 - 200 мл)/сутки. Последующие дозы: 100 - 200 мг (50 - 100 мл)/сутки | 7 - 21 день (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). Возможно более продолжительное лечение у пациентов с тяжелой иммунносупрессией |
| | Кандидоз пищевода | Нагрузочная доза (1 день): 200 - | 14 - 30 дней (до достижения ремиссии |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 400 мг (100 - 200 мл)/сутки. Последующие дозы: 100 - 200 мг (50 - 100 мл)/сутки | пищеводного кандидоза). Возможно более продолжительное лечение у пациентов с тяжелой иммунносупрессией |
| | Кандидурия | 200 - 400 мг (100 - 200 мл)/сутки | 7 - 21 день. Возможно более продолжительное лечение у пациентов с тяжелой иммунносупрессией |
| | Хронический атрофический кандидоз | 50 мг (25мл)/сутки | 14 дней |
| | Хронический кожно-слизистый кандидоз | 50 - 100 мг (25 - 50 мл)/сутки | До 28 дней. Возможно более продолжительное лечение в зависимости от степени тяжести инфекции и снижения иммунной реакции |
| Профилактика рецидива кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов, подверженных высокому риску рецидива | Орофарингеальный кандидоз | 100 - 200 мг (50 - 100 мл)/сутки или 200 мг (100 мл) 3 раза в неделю | У пациентов с хронической иммуносупрессией длительность терапии определяет врач |
| | Кандидоз пищевода | 100 - 200 мг (50 - 100 мл)/сутки или 200 мг (100 мл) 3 раза в неделю | У пациентов с хронической иммуносупрессией длительность терапии определяет врач |
| Профилактика кандидоза у пациентов с затяжной | | 200 - 400 мг (100 - 200 мл)/сутки | Лечение следует начинать за несколько дней до предполагаемого |

| | | | |
|---|---|---|---|
| нейтропенией | | | развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после ее разрешения и восстановления уровня нейтрофилов выше 1000 клеток/мм$^3$ |

***Применение у детей***

У детей максимально допустимая суточная доза не должна превышать 400 мг.

Как и при сходных инфекциях у взрослых, продолжительность терапии должна основываться на клиническом и микологическом ответе пациента. Препарат Флуконазол Зентива вводят один раз в день.

*Применение у детей с нарушением функции почек* (см. «Пациенты с нарушением функции почек»). Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью (относительно «доношенных» новорожденных, у которых часто наблюдается главным образом незрелость почек, см. ниже).

*Младенцы, дети дошкольного и младшего школьного возраста (возраст от 28 дней до 11 лет)*

| **Показание** | **Доза** | **Рекомендации** |
|---|---|---|
| Кандидоз слизистых оболочек | Начальная доза: 6 мг/кг<br>Последующая доза: 3 мг/кг/день | Начальная доза может использоваться в первый день для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата |
| Инвазивный кандидоз<br>Криптококковый менингит | Доза: 6 - 12 мг/кг/день | В зависимости от степени тяжести заболевания |
| Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива | Доза: 6 мг/кг/день | В зависимости от степени тяжести заболевания |
| Профилактика кандидозов у пациентов с иммунной недостаточностью | Доза: 3 - 12 мг/кг/день | В зависимости от степени тяжести и продолжительности индуцированной |

| | | |
|---|---|---|
| | | нейтропении (см. «Взрослые пациенты»). |

*Подростки (возраст от 12 до 18 лет)*

Наиболее подходящую схему дозировки (для взрослых или детей) следует выбирать с учетом массы тела и стадии полового развития ребенка. Клинические данные свидетельствуют о том, что клиренс флуконазола у детей превышает таковой у взрослых. У детей и взрослых сопоставимая системная экспозиция обеспечивается введением доз 3, 6 и 12 мг/кг и 100, 200 и 400 мг в сутки, соответственно.

*Доношенные новорожденные (0-27 дней)*

У новорожденных флуконазол выводится медленно.

Имеются весьма ограниченные фармакокинетические данные для обоснования дозировки флуконазола у новорожденных (см. раздел «Фармакокинетика»).

| **Возрастная группа** | **Доза** | **Рекомендации** |
|---|---|---|
| Доношенные новорожденные (0-14 дней) | Такую же дозу, как и для младенцев, детей дошкольного и младшего школьного возраста, следует вводить каждые 72 часа | Не следует превышать максимально допустимую дозу 12 мг/кг каждые 72 часа |
| Доношенные новорожденные (15-27 дней) | Такую же дозу, как и для младенцев, детей дошкольного и младшего школьного возраста, следует вводить каждые 48 часов | Не следует превышать максимально допустимую дозу 12 мг/кг каждые 48 часов |

***Применение у пациентов особых категорий***

*Пациенты пожилого возраста*

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат применяют в обычной дозе. В случае необходимости доза препарата корректируется с учетом показателей функции почек (см. «Пациенты с нарушением функции почек»).

*Пациенты с нарушением функции почек*

При однократном введении корректировка дозы не требуется. У пациентов (в том числе детей) с нарушением функции почек, которые будут принимать многократные дозы флуконазола, начальная доза должна составлять 50-400 мг (в зависимости от суточной дозы, рекомендованной при соответствующем показании). После данной дозы суточная дозировка (в соответствии с показанием) должна основываться на следующей таблице:

| **Клиренс креатинина (мл/мин)** | **Процент от рекомендованной дозы** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| > 50 | 100 % |
| ≤ 50 (без диализа) | 50 % |
| Регулярный диализ | 100 % после каждого диализа |

Пациенты, регулярно проходящие диализ, после каждого сеанса должны получать 100 % рекомендованной дозы; в дни без диализа дозировка должна быть снижена в соответствии с показателем клиренса креатинина пациента.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Имеются ограниченные данные по использованию препарата у пациентов с нарушением функции печени, поэтому у лиц данной категории флуконазол следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

**Побочное действие**

При применении флуконазола возможно появление указанных ниже побочных эффектов, которые разделены по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень часто – более 1/10,
- часто – от более 1/100 до менее 1/10,
- нечасто – от более 1/1000 до менее 1/100,
- редко – от более 1/10000 до менее 1/1000,
- очень редко – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто – слабость, повышенная утомляемость, беспокойство, лихорадка.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – судороги, головокружение, парестезия, изменение вкуса; редко – тремор.

*Нарушения психики:* нечасто – бессонница, сонливость.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – вертиго.

*Нарушения со стороны сердца:* редко – удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт».

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – кожная сыпь, нечасто – лекарственная сыпь, крапивница, зуд, повышенная потливость; редко – эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, боль в животе, диарея; нечасто – запор, диспепсия, вздутие живота, сухость во рту.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ); нечасто – холестаз, желтуха, гипербилирубинемия; редко – гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, печеночная недостаточность, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, гепатоцеллюлярное поражение печени.

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

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия; редко – лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – анафилаксия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – сниженный аппетит; редко – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

**Передозировка**

Имеются сообщения о передозировке флуконазолом, после приема препарата у пациента появились галлюцинации и параноидальное поведение. Пациент был госпитализирован, его состояние нормализовалось в течение 48 часов.

*Лечение:* симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 часов снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:***

Цизаприд: описаны нежелательные явления со стороны сердца, в том числе полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» у пациентов, одновременно получавших флуконазол и цизаприд. В контролируемом исследовании было показано, что сопутствующее введение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в день и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в день сопровождалось достоверным повышением плазменной концентрации цизаприда и удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных нарушений сердечного ритма в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг в сутки

увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг в сутки в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным наблюдением врача (см. раздел «С осторожностью»).

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется с участием системы цитохрома Р450, может сопровождаться повышением плазменных концентраций этих лекарственных средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пимозид: хотя соответствующие исследования in vitro или in vivo не проводились, сопутствующее введение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма последнего. Повышение плазменной концентрации пимозида может быть причиной удлинения интервала QT и редких случаев желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Хинидин: хотя соответствующие исследования in vitro или in vivo не проводились, сопутствующее введение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма последнего. При использовании хинидина описаны случаи удлинения интервала QT и редкие случаи полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Эритромицин: комбинация флуконазола и эритромицина потенциально может повышать риск развития симптомов кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») и, следовательно, внезапной сердечной смерти. Совместное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола и амиодарона может привести к подавлению метаболизма амиодарона. Было показано, что на фоне применения амиодарона может наблюдаться удлинение интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

***Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами не рекомендовано***

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Комбинация флуконазола и галофантрина потенциально может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») и, следовательно, внезапной сердечной смерти. Совместного применения флуконазола и галофантрина следует избегать.

***Одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов требует особой осторожности и коррекции дозы***

*Препараты, влияющие на флуконазол*

Гидрохлоротиазид: в исследованиях фармакокинетического взаимодействия было продемонстрировано, что 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 $T_{½}$ флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

*Препараты, на которые влияет флуконазол*

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также ингибирует изофермент CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости применения подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным $T_{½}$.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение $T_{½}$ алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает эффект амитриптилина и нортриптилина. Концентрация 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина должна быть определена в начале комбинированной терапии и через одну неделю после. При необходимости доза амитриптилина/нортриптилина должна быть скорректирована.

Амфотерицин В: при сопутствующем введении флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным и угнетенным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм использовавшихся препаратов при системной инфекции, обусловленной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов данных исследований неизвестна.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства – производные азола, флуконазол, при одновременном применении с варфарином, может увеличивать протромбиновое время до 2-х раз, что, вероятно, обусловлено ингибированием метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. Это может стать причиной развития кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурии, мелены). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты или производные индандиона (фенилин, омефин), необходимо регулярно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), т.е. мидазолам, триазолам: флуконазол вызывал существенное повышение концентраций мидазолама в плазме крови и усиление психомоторных эффектов при приеме внутрь. Сопутствующее применение флуконазола 200 мг и мидазолама 7,5 мг увеличивало AUC и $T_{½}$ мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. При сопутствующем применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки и приеме триазолама 0,25 мг в сутки AUC и $T_{½}$ триазолама увеличивались в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. Наблюдались усиленные и пролонгированные эффекты триазолама, применявшегося в сочетании с флуконазолом. У пациентов, которые нуждаются в сопутствующем применении бензодиазепинов и флуконазола, необходимо оценить уменьшение дозы бензодиазепина, и подобные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина, что приводит к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются с участием изфермента CYP3A4. Потенциально флуконазол может усиливать повышение системной экспозиции антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется осуществлять регулярное наблюдение за пациентами, принимающими данную лекарственную комбинацию.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): $C_{max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно, при совместном применении с флюконазолам в сравнении с монотерапией флурбипрофеном. 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).

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

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

Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение концентраций билирубина и креатинина в плазме крови. 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. Следует оценить целесообразность коррекции дозы фентанила.

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-Кофермента А (ГМГ-КоА)-редуктазы (статины): 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 совместной терапии указанными препаратами, следует тщательно наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови. В случае значительного увеличения концентрации КФК в плазме крови или появления подозрения на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с ингибированием рецепторов к ангиотензину II. Пациентам необходимо проводить регулярный контроль артериального давления.

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

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 приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола раз в неделю, AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина в плазме крови. В случае необходимости одновременного применения препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом корректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в плазме 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 усилению метаболизма преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене флуконазола с целью оценки функции коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению плазменных концентраций последнего до 80 %. При одновременном

применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Саквинавир: флуконазол увеличивает AUC и $C_{max}$ саквинавира приблизительно на 50 % и 55 %, соответственно, посредством ингибирования метаболизма саквинавира в печени, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также за счет подавления гликопротеина Р. Лекарственное взаимодействие флуконазола и комбинации саквинавир/ритонавир не изучалось и может быть еще более выраженным. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

*Препараты, подавляющие иммунитет (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус)*

Циклоспорин: флуконазол существенно повышает концентрацию в плазме крови и AUC циклоспорина. При сопутствующей терапии флуконазолом (200 мг в день) и циклоспорином (2,7 мг/кг в день) было отмечено 1,8 - кратное повышение AUC циклоспорина. Использование данной комбинации возможно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации в плазме крови.

Эверолимус: за счет подавления изофермента CYP3A4 флуконазол может увеличивать концентрацию эверолимуса в плазме крови, хотя специальных исследований in vivo или in vitro по этому поводу не проводилось.

Сиролимус: флуконазол увеличивает концентрацию сиролимуса в плазме крови, предположительно благодаря ингибированию опосредованного изоферментом CYP3A4 и гликопротеином Р метаболизма сиролимуса. Применение данной комбинации препаратов возможно при условии коррекции дозы сиролимуса после оценки отношения эффекта и его концентрации в плазме крови.

Такролимус: флуконазол может увеличивать концентрацию такролимуса в плазме крови, применяемого внутрь, вплоть до 5 раз вследствие ингибирования опосредованного изоферментом CYP3A4 метаболизма такролимуса в кишечнике. В случае внутривенного введения такролимуса каких-либо значимых фармакокинетических взаимодействий не отмечалось. Высокие концентрации такролимуса в плазме крови были ассоциированы с развитием симптомов нефротоксичности. Доза такролимуса, применяемого внутрь, должна быть снижена в зависимости от его концентрации в плазме крови.

Препараты сульфонилмочевины: при совместном применении флуконазол приводит к увеличению $T_{½}$ препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) у здоровых добровольцев. Пациентам с сахарным диабетом, принимающим флюконазол, необходимо проводить регулярный контроль концентрации глюкозы в крови. Возможно проведение коррекции дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теофиллин: в плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия было показано, что при одновременном применении с флуконазолом в суточной дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снизилась на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует внимательно наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, корректировать терапию соответствующим образом.

Тофацитиниб: При одновременном применении флуконазола с тофацитинибом, экспозиция тофацитиниба (метаболизируется под действием изофермента CYP3A4) увеличивается. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и $C_{max}$ тофацитиниба, поэтому может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Алкалоиды барвинка: несмотря на отсутствие специальных 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 ингибированием 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 политрансретиноевой кислоты (кислотная форма витамина А) и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение указанной комбинации препаратов возможно, однако следует помнить о частоте развития нежелательных эффектов, связанных с воздействием на ЦНС.

Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение $C_{max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно, вследствие снижения клиренса зидовудина приблизительно на 45 %. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. На фоне применения комбинации зидовудина и флуконазола отмечалось также увеличение $T_{½}$ приблизительно на 128 %. Пациенты, получающие данную комбинацию препаратов, должны находиться под наблюдением на предмет выявления нежелательных реакций, ассоциированных с зидовудином. Может потребоваться снижение дозы зидовудина.

Азитромицин: в открытом рандомизированном трехгрупповом перекрестном исследовании с участием 18 здоровых добровольцев изучалось влияние однократной пероральной дозы азитромицина (1200 мг) на фармакокинетику однократной пероральной дозы флуконазола (800 мг), а также влияние флуконазола на фармакокинетику

азитромицина. Значимого фармакокинетического взаимодействия между этими двумя препаратами выявлено не было.

Вориконазол: (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4): исследование, проведенное на 8 здоровых добровольцах мужского пола показало, что одновременное применение вориконазола (прием внутрь по 400 мг каждые 12 часов в течение одного дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (прием внутрь 400 мг в первый день и затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) приводит к увеличению $C_{max}$ и $AUC_{\tau}$ вориконазола приблизительно на 57 % (90 % ДИ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %), соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности применения любого из препаратов. В случае последовательного применения вориконазола и флуконазола рекомендуется наблюдать за пациентом на предмет возможных нежелательных явлений, обусловленных вориконазолом.

Ивакафтор: одновременное применение флуконазола и препарата, усиливающего работу регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CTFR) - ивакафтора - приводило к увеличению концентрации ивакафтора в плазме крови в 3 раза, а его метаболита гидроксиметил-ивакафтора (M1) - в 1,9 раз. В случае одновременного применения ивакафтора с умеренными ингибиторами CYP3A4, такими как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

**Особые указания**

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Лечение можно начинать при отсутствии результатов микологических тестов (посева) или других лабораторных анализов, но после их получения при необходимости рекомендуется проведение соответствующей коррекции фунгицидной терапии.

*Tinea capitis (трихофития волосистой части головы)*

Было исследовано применение флуконазола для лечения трихофитии волосистой части головы у детей *(Tinea capitis)*. Препарат не продемонстрировал большей эффективности по сравнению с гризеофульвином, и общий показатель эффективности не превышал 20 %. Поэтому применение препарата Флуконазол Зентива для лечения трихофитии волосистой части головы не рекомендовано.

*Суперинфекция*

Имелись сообщения 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.

*Нарушение функции почек*

Препарат Флуконазол Зентива следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением почечной функции (см. раздел «С осторожностью»).

*Нарушение функции печени*

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено явной зависимости их развития от общей суточной дозы, длительности терапии, пола, и возраста пациента. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат Флуконазол Зентива следует незамедлительно отменить.

*Надпочечниковая недостаточность*

Известно, что кетоконазол может вызывать надпочечниковую недостаточность, хотя это явление редко отмечалось на фоне применения флуконазола.

Надпочечниковая недостаточность также может развиться при совместном применении флуконазола и преднизона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Сердечно-сосудистая система*

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола удлинение интервала QT и мерцание/трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения водно-электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Препарат Флуконазол Зентива следует применять с осторожностью у пациентов с подобными состояниями, потенциально способными спровоцировать развитие аритмии. Одновременное применение флуконазола с другими лекарственными препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися посредством изофермента CYP3A4, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Гиперчувствительность*

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

*Кожные реакции*

На фоне применения флуконазола отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. ВИЧ – инфицированные пациенты более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь и расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат Флуконазол Зентива следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить препарат Флуконазол Зентива при появлении буллезных изменений или мультиформной эритемы.

*Антикоагулянты*

Необходим регулярный контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда и производными индандиона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Эндемические глубокие микозы*

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз, а также криптококкоза другой локализации (например, легочного и кожного криптококкоза) ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию препарата Флуконазол Зентива.

*Изоферменты системы цитохрома Р450*

Флуконазол является мощным ингибитором изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. В случае одновременного применения с лекарственными препаратами, имеющими узкий терапевтический профиль и метаболизм, опосредованный изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, пациенты должны находиться под наблюдением врача (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Меры предосторожности при применении и хранении*

В 100 мл препарата Флуконазол Зентива содержится 15,4 ммоль ионов натрия и 15,4 ммоль ионов хлора, что следует принимать во внимание у пациентов, которые соблюдают бессолевую диету или должны ограничивать прием натрия и жидкости. Необходимо следить за скоростью введения раствора.

К раствору препарата Флуконазол Зентива не должны добавляться какие-либо другие растворы или лекарственные средства.

Препарат Флуконазол Зентива совместим со следующими растворами:

- 20 %-й раствор глюкозы;
- раствор Рингера;
- раствор Хартмана;
- калий хлорид в растворе глюкозы;
- натрия бикарбонат 4,2 %;
- аминофузин;
- натрия хлорид 9 мг/мл (0,9 %).

Все неиспользованные флаконы или остатки раствора должны утилизироваться в соответствии с действующими местными требованиями, не должны помещаться в холодильник, находиться в замороженном виде или сохраняться каким-либо иным способом для дальнейшего использования.

Раствор для инфузий предназначен только для однократного применения.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследований воздействия флуконазола на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациенты должны быть предупреждены о возможности появления головокружения или судорог во время терапии препаратом Флуконазол Зентива и проинструктированы воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами в случае возникновения подобных симптомов.

**Форма выпуска**

Раствор для инфузий, 2 мг/мл. По 100 мл препарата во флаконе бесцветного стекла, укупоренном резиновой пробкой, завальцованной под обкатку с крышкой типа «flip off». Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещен в картонную пачку.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

**Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте при температуре 10-25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Зентива к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Произведено: Фрезениус Каби Австрия ГмбХ, Австрия

Хафнерштрассе 36, А-8055, Грац, Австрия

**Претензии по качеству препарата направлять по адресу:**

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: +7 (495) 721-14-00

Факс: +7 (495) 721-14-11

Старший менеджер по регистрации Айрян И.К.