

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-010614/09- 14 03 22

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол Сандоз®

наименование лекарственного препарата

капсулы, 50 мг, 100 мг, 200 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

14 03 22

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Международное непатентованное наименование: флуконазол.	Международное непатентованное или группировочное наименование: флуконазол.
Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.	Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность <i>in vitro</i> и в клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: <i>Candida albicans</i>; <i>Candida glabrata</i> (многие штаммы умеренно чувствительны), <i>Candida parapsilosis</i>, <i>Candida tropicalis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>. Была показана активность флуконазола <i>in vitro</i> в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: <i>Candida dubliniensis</i>, <i>Candida guilliermondii</i>, <i>Candida kefyr</i>, <i>Candida lusitanae</i>. При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продemonстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных <i>Candida</i> spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), <i>Cryptococcus neoformans</i> (включая внутричерепные инфекции),	Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р-450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р-450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р-450 млекопитающих. Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома Р-450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме
--	--

<i>Microsporium</i> spp. и <i>Trychophyton</i> spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Coccidioides immitis</i> (включая внутричерепные инфекции) и <i>Histoplasma capsulatum</i> у животных с нормальным и подавленным иммунитетом. Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.	крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм. <i>Микробиология</i> Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность <i>in vitro</i> в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка рода <i>Candida</i> (включая <i>C. albicans</i>; <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i>). Для грибов <i>Candida glabrata</i> и <i>C. guilliermondii</i> минимальная ингибирующая концентрация (МИК) флуконазола является более высокой, в то время как <i>C. krusei</i> имеет природную устойчивость к воздействию
--	--

<i>Механизмы развития резистентности к флуконазолу</i> Резистентность к флуконазолу может развиваться 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	флуконазола. Недавно появившиеся виды грибка <i>C. auris</i> сравнительно устойчивы к воздействию флуконазола. Установлена также активность флуконазола <i>in vitro</i> в отношении <i>Cryptococcus neoformans</i> и <i>Cryptococcus gattii</i>, а также против эндемических плесневых грибов <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i> и <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных <i>Candida spp.</i> (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), <i>Cryptococcus neoformans</i> (включая внутричерепные инфекции), <i>Microsporium spp.</i> и <i>Trychophyton spp.</i> Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных,
--	--

транспортёров, 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 <i>Candida</i> 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 <i>Candida glabrata</i> 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	включая инфекции, вызванные <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Coccidioides immitis</i> (включая внутричерепные инфекции) и <i>Histoplasma capsulatum</i> у животных с нормальным и подавленным иммунитетом. <i>Механизмы развития резистентности к флуконазолу</i> У обычно восприимчивых видов грибов рода <i>Candida</i> наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые участвуют в биосинтезе эргостерола. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола. Точечные мутации в гене 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
--	--

применять максимальные дозы флуконазола. <i>Candida krusei</i> следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.	подавления всех молекул фермента в клетке. Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR. Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам. Резистентность к <i>Candida glabrata</i> 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. <i>Пограничные значения чувствительности</i> <u>Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)</u> Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности <i>in vitro</i> и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов грибов рода <i>Candida</i> (документ «EUCAST Fluconazole rational document (2013 г.)» - редакция 2; Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам - подкомитет по определению чувствительности к
--	--	---

противогрибковым препаратам (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК (2018-02-12)» - редакция 9.0). Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже.

Противогрибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя ($Ч \leq P >$) в мг/л					Границы чувствительности, которые не зависят от вида ^A $Ч \leq P >$ в мг/л
	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida para</i>	

	<i>albic</i> <i>ans</i>	<i>glab</i> <i>rata</i>	<i>krus</i> <i>ei</i>	<i>psilo</i> <i>sis</i>	<i>tropi</i> <i>calis</i>	
Флукон азол	2/4	0.00 2/32 *	-	2/4	2/4	2/4

Ч-чувствительный; Р-резистентный.

А – границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организмов, которые не имеют специфического пограничного значения.

«-» - не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

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

	инфекций, вызванных <i>C. glabrata</i>, может потребоваться применение более высокой дозы препарата. Недостаточно доказательств того, что следующие штаммы являются хорошими мишенями для терапии флуконазолом: <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. guilliermondii</i>. Пограничные значения чувствительности согласно критериям ИКЛС Пограничные значения чувствительности (Ч), признанные Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС), одинаковы, за исключением вида <i>C. glabrata</i>, для которого не установлены пограничные значения Ч, только признано пограничное значение чДз (чувствительный дозозависимый) < 32 мг/л. ИКЛС также определяет пограничное значение чДз, равное 4 мг/л, для видов <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, и ≥ 8 мг/л, как значение резистентности (Р) для этих трех видов (Институт Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС)). Нормативные показатели для определения противогрибковой
--	--

		чувствительности плесневых грибов. 1-й выпуск. ИКЛС дополнение М60 (ISBN 1-56238-828-2 [Print]; ISBN 1-56238-829-0 [Electronic]). Институт Клинических и Лабораторных Стандартов, 950 Вест Вэлли Роуд, Сюит 2500, Вайне, Пенсильвания 19087 США, 2017). <u>Пограничные значения чувствительности согласно критериям FDA (Требования FDA США для USPI)</u> Food and Drug Administration (FDA) Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС; хотя не использует терминологию чДз и рассматривает эти значения как "промежуточные" (I) (https://www.fda.gov/STIC).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и		Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. 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. Необходимо рассматривать 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, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение	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, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части
--	---

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. Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых.	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. Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно) и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не
---	---

Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормление грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.	рекомендуется кормление грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.
Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим	Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим

образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: <u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u> редко: анафилаксия (включая ангионевротический отек). <u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u> редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> часто: головная боль; нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, бессонница, парестезия, сонливость;	образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: <u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u> редко: анафилаксия (включая ангионевротический отек). <u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u> нечасто: анемия; редко: лейкопения, включая нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению. <u>Нарушения психики</u> нечасто: сонливость, бессонница. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> часто: головная боль;
---	--

<i>редко</i> : тремор.		<i>нечасто</i> : головокружение*, изменение
<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u>		вкуса*, судороги*, парестезия; <i>редко</i> : тремор.
<i>редко</i> : увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).		<u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u> <i>нечасто</i> : вертиго.
<u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u>		<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u>
<i>часто</i> : боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i> : диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта.		<i>редко</i> : увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).
<u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u>		<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>
<i>часто</i> : повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы;		<i>часто</i> : боль в животе, диарея, тошнота, рвота*;
<i>нечасто</i> : повышение концентрации билирубина, холестаз, желтуха*; <i>редко</i> : нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в		<i>нечасто</i> : диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта.
		<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто</i> : повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы;

некоторых случаях с летальным исходом.	<i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаза, желтуха*;
<u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u> <i>нечасто</i>: снижение аппетита; <i>редко</i>: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.	<i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом.
<u>Нарушения со стороны кожных покровов</u> <i>часто</i>: сыпь; <i>нечасто</i>: кожный зуд, крапивница, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь), повышенное потоотделение; <i>редко</i>: эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, отек лица, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез; <i>частота неизвестна</i>: лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).	<u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u> <i>нечасто</i>: снижение аппетита; <i>редко</i>: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.
<u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u> <i>нечасто</i>: миалгия.	<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>часто</i>: сыпь; <i>нечасто</i>: кожный зуд, крапивница, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь), повышенное потоотделение; <i>редко</i>: эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, отек лица, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез;
<u>Прочие</u>	

<i>нечасто:</i> слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго. У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «<i>Особые указания</i>»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.	<i>частота неизвестна:</i> лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). <u><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></u> <i>нечасто:</i> миалгия. <u><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></u> <i>нечасто:</i> слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка. У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «<i>Особые указания</i>»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона

(Антипирина) при их одновременном применении. Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: <u>Цизаприд</u>: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано. <u>Терфенадин</u>: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200	(Антипирина) при их одновременном применении. Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: <u>Цизаприд</u>: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано. <u>Терфенадин</u>: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не
--	--

мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем. <u>Астемизол:</u> одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой	установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем. <u>Астемизол:</u> одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное
---	---

тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано. <u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением	применение астемизола и флуконазола противопоказано. <u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт»
--	--

интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства: <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при	(torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и вследствие этого внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства: <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и их совместное применение не рекомендуется.
--	--

одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и их совместное применение не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:

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

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

Препараты, влияющие на флуконазол:

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:

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

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

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

Препараты, влияющие на флуконазол:

концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

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

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств,

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

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

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Кроме того, помимо

метаболизирuемых 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 в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил:</u> отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. <u>Амитриптилин, нортриптилин:</u> увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-	перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизирuемых 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 в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил:</u> отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.
---	---

амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

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

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол при одновременном применении с варфарином повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-

Амитриптилин, нортриптилин:

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

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

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол при одновременном применении с варфарином повышает протромбиновое время (на 12 %), в

кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин:</u> 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. <u>Бензодиазепины (короткого действия):</u> после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При	связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин:</u> 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. <u>Бензодиазепины (короткого действия):</u> после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более
---	--

необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиаземина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20 – 32 % и период полувыведения - на 25 – 50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин:</u> флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин:</u> совместный прием флуконазола и невирапина	выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиаземина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20 – 32 % и период полувыведения - на 25 – 50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин:</u> флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.
--	---

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.	<u>Невирапин:</u> совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.
<u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.	<u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.
<u>Циклоспорин:</u> у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в	<u>Циклоспорин:</u> у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при

дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид:</u> при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. <u>Фентанил:</u> имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может	многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид:</u> при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. <u>Фентанил:</u> имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может
--	--

привести к угнетению дыхательной функции. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> 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 креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.	привести к угнетению дыхательной функции. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> 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 креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Ибрутиниб:</u> умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как
--	--

<u>Ибрутиниб</u>: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию ибрутиниба и могут увеличивать риск развития токсических реакций. Если совместного применения невозможно избежать, необходимо снизить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) на протяжении всего применения ингибитора CYP3A4, а также осуществлять тщательный клинический мониторинг. <u>Олапариб</u>: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию олапариба. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо снизить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки. <u>Эверолимус</u>: несмотря на то, что исследования <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> не проводились, флуконазол может повышать концентрацию	флуконазол, повышают плазменную концентрацию ибрутиниба и могут увеличивать риск развития токсических реакций. Если совместного применения невозможно избежать, необходимо снизить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) на протяжении всего применения ингибитора CYP3A4, а также осуществлять тщательный клинический мониторинг. <u>Олапариб</u>: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию олапариба. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо снизить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки. <u>Эверолимус</u>: несмотря на то, что исследования <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> не проводились, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4. <u>Лозартан</u>: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его
---	--

эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4. <u>Лозартан:</u> флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон:</u> флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):</u> $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).	активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон:</u> флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):</u> $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной
---	---

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться 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. <u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального	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 потребоваться 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. <u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 %
---	--

контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин:</u> одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом	соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин:</u> одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон:</u> имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после
---	---

скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: 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 увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин</u>: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении	трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин</u>: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир</u>: AUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 %
--	--

флуконазола и рифабутин описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир:</u> AUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном	в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом
--	--

применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропада, глибенкламида, глипизид и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента СУРЗА4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса	следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента СУРЗА4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. <u>Теофиллин:</u> при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя
---	---

внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. <u>Теofilлин:</u> при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб:</u> экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4	скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб:</u> экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Толваптан:</u> экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %, C_{max} на 80 %) при совместном применении толваптана, являющегося субстратом изофермента CYP3A4, с флуконазолом, умеренным ингибитором изофермента CYP3A4.
--	---

и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения	Это приводит значительному повышению риска развития нежелательных реакций, главным образом диуреза, дегидратации и острой почечной недостаточности. В случае совместного применения дозу толваптана следует снизить согласно краткой характеристике лекарственного препарата, содержащего толваптан, и осуществлять тщательный мониторинг пациента с целью своевременного выявления нежелательных реакций. <u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны
--	---

нежелательных реакций со стороны ЦНС.

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

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки

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

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

в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению $C_{\max}$ и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. <u>Ивакафтор:</u> при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при	<u>Вориконазол</u> (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению $C_{\max}$ и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. <u>Ивакафтор:</u> при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные
---	---

его одновременном приеме с <u>пищей</u>, <u>циметидином</u>, <u>антацидами</u>, а также <u>после тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.	ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с <u>пищей</u>, <u>циметидином</u>, <u>антацидами</u>, а также <u>после тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.
---	---

Особые указания	Особые указания
Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время терапии нарушаются функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При	Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т. ч. с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время терапии нарушаются функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При

появлении клинических признаков и симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола (астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота, желтуха), препарат следует отменить и проконсультироваться с врачом. Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При лечении многократными дозами флуконазола дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых	появлении клинических признаков и симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола (астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота, желтуха), препарат следует отменить и проконсультироваться с врачом. Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При лечении многократными дозами флуконазола дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с
--	--

кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда или инданедион. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от <i>Candida albicans</i>	поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда или инданедион. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от <i>Candida albicans</i> штаммами <i>Candida</i>, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, <i>Candida</i>
---	---

штаммами <i>Candida</i>, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, <i>Candida krusei</i>). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT через ингибирование тока калиевого канала внутреннего выпрямления (I_{kr}). Пролонгация QT, вызванная другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилена посредством ингибирования цитохрома P450 CYP3A4. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и	<i>krusei</i> и <i>Candida auris</i>) или сниженной чувствительностью (<i>Candida glabrata</i>). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT через ингибирование тока калиевого канала внутреннего выпрямления (I_{kr}). Пролонгация QT, вызванная другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилена посредством ингибирования цитохрома P450 CYP3A4. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими
---	---

способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. Пациенты с гипокалиемией и развившейся сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в т.ч., тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). При применении флуконазола в дозе 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу	состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. Пациенты с гипокалиемией и развившейся сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в т. ч., тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). При применении флуконазола в дозе 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу.
---	---

Производитель <i>Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;</i> <i>Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике Аллее 1, 39179, Барлебен, Германия</i> Претензии потребителей <i>направлять в ЗАО «Сандоз»:</i> 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.	Производитель <i>Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;</i> <i>Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия</i> Организация, принимающая претензии потребителей: АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.
---	--

Директор департамента
по разработке продуктов
АО «Сандоз»



Горожанин А.В.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Флуконазол Сандоз®**_____
наименование лекарственного препарата**капсулы, 150 мг**_____
лекарственная форма, дозировка**Салютас Фарма ГмбХ, Германия**_____
наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» **140322** 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Международное непатентованное название: флуконазол	Международное непатентованное или группировочное наименование: флуконазол
Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.	Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Старая редакция	Новая редакция
Флуконазол продемонстрировал активность <i>in vitro</i> и в клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: <i>Candida albicans</i>; <i>Candida glabrata</i> (многие штаммы умеренно чувствительны), <i>Candida parapsilosis</i>, <i>Candida tropicalis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>. Была показана активность флуконазола <i>in vitro</i> в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: <i>Candida dubliniensis</i>, <i>Candida guilliermondii</i>, <i>Candida kefyr</i>, <i>Candida lusitanae</i>. При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продemonстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных <i>Candida</i> spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), <i>Cryptococcus</i>	Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р-450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р-450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р-450 млекопитающих. Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома Р-450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в

Старая редакция	Новая редакция
<i>neoformans</i> (включая внутричерепные инфекции), <i>Microsporum</i> spp. и <i>Trichophyton</i> spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Coccidioides immitis</i> (включая внутричерепные инфекции) и <i>Histoplasma capsulatum</i> у животных с нормальным и подавленным иммунитетом. Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона	течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм. <i>Микробиология</i> Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность <i>in vitro</i> в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка рода <i>Candida</i> (включая <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i>). Для грибов <i>Candida glabrata</i> и <i>C. guilliermondii</i> минимальная ингибирующая

Старая редакция	Новая редакция
(АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев. <i>Механизмы развития резистентности к флуконазолу</i> Резистентность к флуконазолу может развиваться 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.	концентрация (МИК) флуконазола является более высокой, в то время как <i>C. krusei</i> имеет природную устойчивость к воздействию флуконазола. Недавно появившиеся виды грибка <i>C. auris</i> сравнительно устойчивы к воздействию флуконазола. Установлена также активность флуконазола <i>in vitro</i> в отношении <i>Cryptococcus neoformans</i> и <i>Cryptococcus gattii</i>, а также против эндемических плесневых грибов <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i> и <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных <i>Candida spp.</i> (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), <i>Cryptococcus</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>Candida</i> 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 <i>Candida glabrata</i> обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим	<i>neoformans</i> (включая внутричерепные инфекции), <i>Microsporium spp.</i> и <i>Trichophyton spp.</i> Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Coccidioides immitis</i> (включая внутричерепные инфекции) и <i>Histoplasma capsulatum</i> у животных с нормальным и подавленным иммунитетом. <i>Механизмы развития резистентности к флуконазолу</i> У обычно восприимчивых видов грибка рода <i>Candida</i> наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые участвуют в биосинтезе эргостерола. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермент-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола. Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к

Старая редакция	Новая редакция
азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола. <i>Candida krusei</i> следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.	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.

Старая редакция	Новая редакция
	Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам. Резистентность к <i>Candida glabrata</i> 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. <i>Пограничные значения чувствительности</i> <u>Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)</u> Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности <i>in vitro</i> и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по

Старая редакция	Новая редакция
	определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов грибов рода <i>Candida</i> (документ «EUCAST Fluconazole rational document (2013 г.)» - редакция 2; Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам - подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК (2018-02-12)» - редакция 9.0). Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с

Старая редакция		Новая редакция					
		видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже.					
	Противогрибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч≤/Р>) в мг/л					Границы чувствительности, которые не зависят от вида ^А Ч≤/Р> в мг/л
		<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол		2/4	0.002/32*	-	2/4	2/4	2/4

Ч-чувствительный; Р-резистентный.

А – границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организмов, которые не имеют специфического пограничного значения.

«-» - не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо

Старая редакция	Новая редакция
	поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом. * Значительное число инфекций вызваны <i>C. glabrata</i>, для которого значения МИК флуконазола составляют 2-32 мг/л при отсутствии механизмов резистентности. Поскольку существует мало лекарственных средств, подходящих для лечения инфекций мочевыводящих путей и инфекций слизистых оболочек, подлежащих лечению в условиях первичной медицинской помощи, флуконазол может быть подходящим выбором. В случаях, когда флуконазол является единственным доступным противогрибковым средством для лечения инфекций, вызванных <i>C. glabrata</i>, может потребоваться применение более высокой дозы препарата. Недостаточно доказательств того, что следующие штаммы являются хорошими мишенями для терапии флуконазолом: <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. guilliermondii</i>. <i>Пограничные значения чувствительности согласно критериям ИКЛС</i> Пограничные значения чувствительности (Ч), признанные Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС), одинаковы, за исключением вида <i>C. glabrata</i>, для которого не

Старая редакция	Новая редакция
	установлены пограничные значения Ч, только признано пограничное значение чДз (чувствительный дозозависимый) < 32 мг/л. ИКЛС также определяет пограничное значение чДз, равное 4 мг/л, для видов <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, и ≥ 8 мг/л, как значение резистентности (Р) для этих трех видов (Институт Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС). Нормативные показатели для определения противогрибковой чувствительности плесневых грибов. 1-й выпуск. ИКЛС дополнение М60 (ISBN 1-56238-828-2 [Print]; ISBN 1-56238-829-0 [Electronic]). Институт Клинических и Лабораторных Стандартов, 950 Вест Вэлли Роуд, Сюит 2500, Вайне, Пенсильвания 19087 США, 2017). <u>Пограничные значения чувствительности согласно критериям FDA (Требования FDA США для USPI)</u>

Старая редакция	Новая редакция
	Food and Drug Administration (FDA) Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС; хотя не использует терминологию чДз и рассматривает эти значения, как "промежуточные" (I) (https://www.fda.gov/STIC).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. 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. Необходимо рассматривать эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6	Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. 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. Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6

Старая редакция	Новая редакция
периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях,	периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях,

Старая редакция	Новая редакция
близких к плазменным. Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормление грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне	близких к плазменным. Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых. Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормление грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне

Старая редакция	Новая редакция
грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.	грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.
Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту	Побочное действие Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту

Старая редакция	Новая редакция
возникновения не представлялось возможным.	возникновения не представлялось возможным.
В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции:	В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции:
<u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u>	<u>Нарушения со стороны иммунной системы*</u>
редко: анафилаксия (включая ангионевротический отек).	редко: анафилаксия (включая ангионевротический отек).
<u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u>	<u>Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*</u>
редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.	нечасто: анемия; редко: лейкопения, включая нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению.
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>	<u>Нарушения психики</u>
часто: головная боль;	нечасто: сонливость, бессонница.
нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, бессонница, парестезия, сонливость;	<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>
редко: тремор.	часто: головная боль;
<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u>	нечасто: головокружение*, изменение вкуса*, судороги*, парестезия;
	редко: тремор.

Старая редакция	Новая редакция
<i>редко</i>: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).	<u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u> <i>нечасто</i>: вертиго.
<u>Нарушения со стороны пищеварительной системы</u> <i>часто</i>: боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i>: диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта.	<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*</u> <i>редко</i>: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).
<u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>часто</i>: повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; <i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаз, желтуха*; <i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в	<u>Нарушения со стороны пищеварительной желудочно-кишечного тракта</u> <i>часто</i>: боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; <i>нечасто</i>: диспепсия*, запор, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта. <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто</i>: повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы;

Старая редакция	Новая редакция
некоторых случаях с летальным исходом. <u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u> <i>нечасто</i>: снижение аппетита; <i>редко</i>: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия. <u>Нарушения со стороны кожных покровов</u> <i>часто</i>: сыпь; <i>нечасто</i>: кожный зуд, крапивница, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь), повышенное потоотделение; <i>редко</i>: эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, отек лица, алоpecia, острый генерализованный экзантематозный пустулез; <i>частота неизвестна</i>: лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). <u>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</u>	<i>нечасто</i>: повышение концентрации билирубина, холестаза, желтуха*; <i>редко</i>: нарушение функции печени*, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатит*, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом. <u>Нарушения со стороны обмена веществ*</u> <i>нечасто</i>: снижение аппетита; <i>редко</i>: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>часто</i>: сыпь; <i>нечасто</i>: кожный зуд, крапивница, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь), повышенное потоотделение; <i>редко</i>: эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, отек лица,

Старая редакция	Новая редакция
нечасто: миалгия. <u>Прочие</u> нечасто: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго. У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® 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. Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.	алопеция, острый генерализованный экзантематозный пустулез; частота неизвестна: лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> нечасто: миалгия. <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> нечасто: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка. У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® 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. Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции,

Старая редакция	Новая редакция
	или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении. Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: <u>Цизаприд</u>: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ.	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении. Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: <u>Цизаприд</u>: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ.

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

Старая редакция	Новая редакция
<u>Астемизол</u>: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.	<u>Астемизол</u>: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.
<u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению	<u>Пимозид</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению

Старая редакция	Новая редакция
интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de	интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. <u>Хинидин</u>: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано. <u>Эритромицин</u>: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de

Старая редакция	Новая редакция
pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. <i>Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:</i> <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется. <i>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:</i> <u>Амиодарон</u>: Применение амиодорона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать	pointes) и вследствие этого внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. <i>Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:</i> <u>Галофантрин</u>: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и их совместное применение не рекомендуется. <i>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:</i> <u>Амиодарон</u>: Применение амиодорона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном

Старая редакция	Новая редакция
осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг). <i>Следует соблюдать осторожность, и возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:</i> <u>Препараты, влияющие на флуконазол:</u> <u>Гидрохлоротиазид:</u> многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. <u>Рифампицин:</u> одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению	применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг). <u>Лемборексант:</u> одновременное применение с флуконазолом приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза соответственно, что, как ожидается, приведет к увеличению риска побочных реакций, таких как сонливость. Следует избегать одновременного применения флуконазола и лемборексанта. <i>Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:</i> <u>Препараты, влияющие на флуконазол:</u> <u>Гидрохлоротиазид:</u> многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %.

Старая редакция	Новая редакция
AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. <u>Препараты, на которые влияет флуконазол:</u> Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. 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	Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. <u>Рифампицин:</u> одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. <u>Препараты, на которые влияет флуконазол:</u> Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других

Старая редакция	Новая редакция
комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4 - 5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил</u>: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. <u>Амитриптилин, нортриптилин</u>: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. <u>Амфотерицин В</u>: в исследованиях на	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 в связи с длительным периодом полувыведения. <u>Алфентанил</u>: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Старая редакция	Новая редакция
мышцах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной <i>C. albicans</i>, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной <i>Cryptococcus neoformans</i> и антагонизм при системной инфекции, вызванной <i>A. fumigatus</i>. Клиническое значение данных результатов не ясно. <u>Антикоагулянты</u>: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно	<u>Амитриптилин, нортриптилин</u>: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. <u>Амфотерицин В</u>: в исследованиях на мышцах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной <i>C. albicans</i>, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной <i>Cryptococcus neoformans</i> и антагонизм при системной инфекции, вызванной <i>A. fumigatus</i>. Клиническое значение данных результатов не ясно. <u>Антикоагулянты</u>: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с

Старая редакция	Новая редакция
контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин</u>: 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. <u>Бензодиазепины</u> (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует	варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин</u>: 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. <u>Бензодиазепины</u> (короткого действия): после приема внутрь

Старая редакция	Новая редакция
наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиаземина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20 - 32 % и период полувыведения - на 25 – 50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин</u>: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин</u>: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по	мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиаземина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 20 – 32 % и период полувыведения - на 25 – 50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама. <u>Карбамазепин</u>: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. <u>Циклоспорин:</u> у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в	30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. <u>Невирапин:</u> совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами. <u>Блокаторы кальциевых каналов:</u> некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов

Старая редакция	Новая редакция
дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид</u>: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. <u>Фентанил</u>: 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	кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. <u>Циклоспорин</u>: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. <u>Циклофосфамид</u>: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Старая редакция	Новая редакция
концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> 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 креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию	<u>Фентанил:</u> имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. <u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Олапариб</u>: умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию олапариба. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо снизить дозу олапариба до 200 мг 2 раза в сутки.	выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. <u>Ибрутиниб</u>: умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как флуконазол, повышают плазменную концентрацию ибрутиниба и могут увеличивать риск развития токсических реакций. Если совместного применения невозможно избежать, необходимо снизить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) на протяжении всего применения ингибитора СYP3A4, а также осуществлять тщательный клинический мониторинг. <u>Олапариб</u>: умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол,

Старая редакция	Новая редакция
<u>Эверолимус</u>: несмотря на то, что исследования <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> не проводились, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4. <u>Лозартан</u>: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон</u>: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</u>: $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен]	повышают плазменную концентрацию олапариба. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо снизить дозу олапариба до 200 мг 2 раза в сутки. <u>Эверолимус</u>: несмотря на то, что исследования <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> не проводились, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования CYP3A4. <u>Лозартан</u>: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон</u>: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может

Старая редакция	Новая редакция
повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). <u>Целекоксиб</u>: при одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных	потребуется коррекция дозы метадона. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</u>: $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). <u>Целекоксиб</u>: при одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг $C_{\max}$ и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых

Старая редакция	Новая редакция
явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. <u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин:</u> одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически	изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться 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. <u>Пероральные контрацептивы:</u> при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом,

Старая редакция	Новая редакция
значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: 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 увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема	многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. <u>Фенитоин</u>: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. <u>Преднизон</u>: 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

Старая редакция	Новая редакция
флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин</u>: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир</u>: AUC повышается приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус</u>: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с	повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. <u>Рифабутин</u>: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. <u>Саквинавир</u>: AUC повышается приблизительно на 50 %, $C_{\max}$ - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием

Старая редакция	Новая редакция
ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.	печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира. <u>Сиролимус:</u> повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. <u>Препараты сульфонилмочевины:</u> флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов

Старая редакция	Новая редакция
<u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. <u>Теofilлин:</u> при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких	сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. <u>Такролимус:</u> одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Старая редакция	Новая редакция
дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб</u>: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Алкалоид барвинка</u>: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно,	<u>Теофиллин</u>: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. <u>Тофацитиниб</u>: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба. <u>Толваптан</u>: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на

Старая редакция	Новая редакция
может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А:</u> имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. <u>Зидовудин:</u> при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс,	200 %, $C_{\max}$ на 80 %) при совместном применении толваптана, являющегося субстратом изофермента CYP3A4, с флуконазолом, умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Это приводит к значительному повышению риска развития нежелательных реакций, главным образом диуреза, дегидратации и острой почечной недостаточности. В случае совместного применения дозу толваптана следует снизить согласно краткой характеристике лекарственного препарата, содержащего толваптан, и осуществлять тщательный мониторинг пациента с целью своевременного выявления нежелательных реакций. <u>Алкалоид барвинка:</u> несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и

Старая редакция	Новая редакция
связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. <u>Вориконазол</u> (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. <u>Ивакафтор</u>: при одновременном применении с ивакафтором,	винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. <u>Витамин А</u>: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. <u>Зидовудин</u>: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после

Старая редакция	Новая редакция
стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме <u>с пищей, циметидином, антацидами</u>, а также после <u>тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными	терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. <u>Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4):</u> одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное

Старая редакция	Новая редакция
средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно. Если Вы применяете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Флуконазол Сандоз[®], проконсультируйтесь с врачом.	применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. <u>Ивакафтор</u>: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме <u>с пищей, циметидином, антацидами,</u> а также после <u>тотального облучения тела</u> для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Старая редакция	Новая редакция
	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. Если Вы применяете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Флуконазол Сандоз[®], проконсультируйтесь с врачом.
Особые указания Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии.	Особые указания Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии.

Старая редакция	Новая редакция
В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время терапии нарушаются функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков и симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола (астения, анорексия, постоянная тошнота,	В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время терапии нарушаются функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков и симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола (астения, анорексия, постоянная тошнота,

Старая редакция	Новая редакция
рвота, желтуха), препарат следует отменить и проконсультироваться с врачом. Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При лечении многократными дозами флуконазола дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается	рвота, желтуха), препарат следует отменить и проконсультироваться с врачом. Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При лечении многократными дозами флуконазола дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается

Старая редакция	Новая редакция
как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда или инданедион. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от <i>Candida albicans</i> штаммами <i>Candida</i>, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу	как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда или инданедион. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от <i>Candida albicans</i> штаммами <i>Candida</i>, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу

Старая редакция	Новая редакция
(например, <i>Candida krusei</i>). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT через ингибирование тока калиевого канала внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Пролонгация QT, вызванная другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилена посредством ингибирования цитохрома P450 CYP3A4. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия.	(например, <i>Candida krusei</i>- и <i>Candida auris</i>) или сниженной чувствительностью (<i>Candida glabrata</i>). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT через ингибирование тока калиевого канала внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Пролонгация QT, вызванная другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилена посредством ингибирования цитохрома P450 CYP3A4. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и

Старая редакция	Новая редакция
Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. Пациенты с гипокалиемией и развившейся сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в т.ч., тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). При применении флуконазола в дозе 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу.	способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. Пациенты с гипокалиемией и развившейся сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в т.ч., тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). При применении флуконазола в дозе 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение

Старая редакция	Новая редакция
	нескольких дней следует обратиться к врачу.
Производитель <i>Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;</i> <i>Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике Аллее 1, 39179, Барлебен, Германия</i> Претензии потребителей <i>направлять в ЗАО «Сандоз»:</i> <i>125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.</i>	Производитель <i>Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;</i> <i>Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия</i> Организация, принимающая претензии потребителей: <i>АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.</i>

Директор департамента
по разработке продуктов
АО «Сандоз»



Горожанин А.В.