

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЛУКОНАЗОЛ, 2 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол.

Каждый мл раствора содержит 2 мг флуконазола.

Каждый контейнер/бутылка/флакон со 100 мл раствора для инфузий содержит 200 мг флуконазола. Каждый контейнер/бутылка/флакон со 150 мл раствора для инфузий содержит 300 мг флуконазола. Каждый контейнер/бутылка/флакон с 200 мл раствора для инфузий содержит 400 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита (см. раздел 4.4);
- кокцидиоидомикоза (см. раздел 4.4);
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов;
- рецидивов орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящие химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. раздел 5.1)).

Применение препарата ФЛУКОНАЗОЛ для лечения доношенных новорожденных, младенцев, детей дошкольного и младшего школьного возраста, а также подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Флуконазол применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой.

Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива (см. раздел 4.4).

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Криптококкоз

- *лечение криптококкового менингита и криптококковых инфекций другой локализации*

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

- *поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов*

После завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом в дозе 200 мг в сутки можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

Кокцидиоидомикоз

Может потребоваться применение препарата в дозе 200–400 мг в сутки. Для лечения некоторых форм инфекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально и может составлять 11–24 месяца.

Кандидемия, диссеминированный кандидоз и другие инвазивные кандидозные инфекции

Насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза 400 мг в сутки. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Лечение кандидоза слизистой оболочки

- *орофарингеальный кандидоз* насыщающая доза: 200–400 мг в первые сутки, последующая доза: 100–200 мг один раз в сутки в течение 7–21 дней. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.

- *хронический атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов*, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

- *кандидурия* эффективная доза обычно составляет 200–400 мг в сутки при длительности лечения 7–21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.

- *хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек* применяют 50–100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.

- *кандидоз пищевода* насыщающая доза 200–400 мг в первые сутки, последующая доза 100–200 мг в сутки. Курс лечения составляет 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.

Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов

- *орофарингеальный кандидоз* препарат применяют по 100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

- *кандидоз пищевода* препарат применяют по 100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией

Рекомендуемая доза флуконазола составляет 200–400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 в мм³.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100 %
≤50 (без гемодиализа)	50 %
Гемодиализ	100 % после каждого гемодиализа

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

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются ограниченные данные применения флуконазола у пациентов с недостаточностью

функции печени. В связи с этим, при применении препарата у данной категории пациентов, следует соблюдать осторожность (см. разделы 4.4 и 4.8).

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг в сутки.

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологических исследований.

ФЛУКОНАЗОЛ применяют ежедневно один раз в сутки.

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

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

Кандидоз слизистых оболочек

Рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг в сутки. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.

Инвазивный кандидоз и криптококковый менингит

Рекомендуемая доза составляет 6–12 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Подавление рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом

Рекомендованная доза флуконазола составляет 6 мг/кг в сутки.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии

Препарат применяют по 3–12 мг/кг в сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для пациентов с нарушением функции почек).

Подростки в возрасте от 12 до 18 лет

В зависимости от массы тела и стадии полового развития врачу следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является наиболее подходящей для пациента. По данным фармакокинетики у детей более высокий клиренс флуконазола по сравнению с взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг у взрослых и доз 3, 6 и 12 мг/кг в сутки у детей приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Дети в возрасте от 0 до 4 недель (от 0 до 27 дней)

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В период от 0 до 14 дней жизни препарат применяют в той же дозе (в мг/кг в сутки), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 часа (максимальная доза 12 мг/кг в сутки не должна быть превышена).

Дети в возрасте от 3 до 4 недель (от 15 до 27 дней)

Такую же дозу вводят с интервалом 48 часа (максимальная доза 12 мг/кг в сутки не должна быть превышена).

Способ применения

Флуконазол можно принимать внутрь или вводить внутривенно путем инфузии со скоростью не более 10 мл в минуту. Выбор способа введения зависит от клинического состояния пациента. При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. У пациентов с ВИЧ инфекцией и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и более (см. разделы 4.4. и 4.5);
- одновременное применение лекарственных препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4 цитохрома P430, таких как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дерматофития волосистой части кожи головы

По данным исследования по применению флуконазола для лечения дерматофитии волосистой части кожи головы у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил <20 %. Поэтому ФЛУКОНАЗОЛ не следует применять для лечения дерматофитии волосистой части кожи головы.

Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемичные микозы

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемичных микозов, таких как паракокцидиомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат ФЛУКОНАЗОЛ (см. раздел 4.2).

Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Надпочечниковая недостаточность связана с сопутствующим лечением преднизолоном (см. раздел 4.5).

Гепатобилиарная система

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат ФЛУКОНАЗОЛ.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы

препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол может вызвать удлинение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших препарат ФЛУКОНАЗОЛ, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных препаратов, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*).

Препарат ФЛУКОНАЗОЛ следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями.

Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и удлиняет интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем, одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные поражения кожи по типу синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Сообщалось о развитии лекарственных реакций, сопровождающихся эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS). Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной или системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных элементов или многоморфной экссудативной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих препарат ФЛУКОНАЗОЛ и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Терфенадин

При одновременном применении флуконазола в дозах <400 мг в сутки и терфенадина следует тщательно наблюдать за состоянием пациента (см. разделы 4.3 и 4.5).

Кандидоз

Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызванных разными видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют снижение чувствительности к флуконазолу (*C. glabrata*). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит 88,5 мг натрия на 25 мл раствора, что эквивалентно 4,4 % рекомендованного Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) максимального суточного потребления 2 г натрия для взрослых.

Содержание натрия в максимальной суточной дозе данного лекарственного препарата эквивалентно 71 % рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия. ФЛУКОНАЗОЛ, 2 мг/мл, раствор для инфузий считается препаратом с высоким содержанием натрия. Это следует особенно учитывать при применении препарата у пациентов, которым назначена диета с ограничением употребления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд

У пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакции со стороны сердца, в том числе аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к значительному повышению концентраций цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Терфенадин

В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе

400 мг/сут и 800 мг/сут было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут или выше значительно повышает концентрацию терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов.

Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сутки или более с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3). При применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол

Совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. В результате, повышенная концентрация астемизола в плазме крови, может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Пимозид

Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Хинидин

Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано (см. раздел 4.3).

Эритромицин

Одновременное применение флуконазола и эритромицина повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов:

Галофантрин

Флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требуют осторожности:

Амиодарон

Одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и

амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности и коррекции дозы:

Лекарственные препараты, влияющие на флуконазол:

Рифампицин

Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25 %-ному снижению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 20 %-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Гидрохлортиазид

В фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавших флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозировку флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Лекарственные препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450(CYP). Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных / установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после прекращения лечения (см. раздел 4.3).

Аброцитиниб

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155 %. При одновременном применении аброцитиниба с флуконазолом следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его инструкции по медицинскому применению.

Алфентанил

У здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC₁₀ алфентанила (вероятно, за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин

флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется измерить в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В

При одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. Albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях неизвестна.

Антикоагулянты

в период пострегистрационного наблюдения, как и для других противогрибковых препаратов (производных азола), поступали сообщения о развитии кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолом и триазолом

После перорального применения мидазола и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазола в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазола в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазола в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триазола в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазола в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазола отмечалось потенуирование и пролонгирование эффектов триазола. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин

Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина, в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов

Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол способен увеличивать системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб

При одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC целекоксиба на 68 % и 134 %, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид

Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводило к повышению концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина сыворотки.

Фентанил

сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом, вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял выведение фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхательной функции. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментами CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин), или изоферментом CYP2C9, таких как флувастатин (сниженный метаболизм статина в печени), повышает риск (в зависимости от дозы) развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и контролировать концентрацию креатинкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для статинов.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удастся избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) на время применения ингибитора и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса)

Одновременное применение с ивакафтором, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличивало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) – в 1,9 раза. Снижение дозы ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) необходимо в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами).

Олапариб

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин

Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сут) отмечалось

повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус

Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения изофермента CYP3A4.

Сиролимус

Флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеином. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус

Флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении за счет ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса при приеме внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

Лозартан

Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов при приеме лозартана. Рекомендуются осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в общей характеристике лекарственного препарата для луразидона.

Метадон

Флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

При одновременном применении с флуконазолом $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена увеличивались на 23 % и 81 %, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг) $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] повышались на 15 % и 82 %, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг с целью выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин

Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC₂₄ и C_{min} фенитоина на 75 % и 128 %, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов следует контролировать концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон

Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин

Флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир

Флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира приблизительно на 50 % и 55 %, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не изучалось, оно может носить более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины

Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теofilлин

В плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах, или имеющим повышенный риск развития токсического действия теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина. При появлении признаков токсичности терапию следует скорректировать.

Тофацитиниб

Экспозиция тофацитиниба увеличивается при одновременном применении с лекарственными препаратами, являющимися умеренными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Толваптан

Экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %, $C_{\max}$ на 80 %), при совместном применении толваптана, субстрата изофермента CYP3A4 и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как, повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента на предмет развития любых подобных реакций, связанных с приемом толваптана.

Алкалоид барвинка

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен увеличивать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

Витамин А

Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которая исчезла после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению $C_{\max}$ и AUC вориконазола в среднем на 57 % (90 % доверительный интервал (ДИ): 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %), соответственно. Приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола к устранению данного эффекта, не установлено. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов с целью выявления возникновения нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола.

Зидовудин

При переральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45 % и повышает $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128 %. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных препаратов, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

Азитромицин

Для установления влияния однократного приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его однократном применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

Пероральные контрацептивы

Было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг АУС этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40 % и 24 %, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты наблюдательного исследования указывают на повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом триместре беременности.

Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг на протяжении первого триместра, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими топические препараты группы азолов, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ 1,05–1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Описаны случаи множественных врожденных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение большого родничка, искривление бедренных костей, плечелучевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400–800 мг/сут) для лечения кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола не ясна.

В экспериментальных исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность препарата (см. раздел 5.3).

Прежде чем забеременеть, рекомендуется выдержать период вымывания продолжительностью около 1 недели (что соответствует 5–6 периодам полувыведения) после применения одной дозы или прекращения курса лечения (см. раздел 5.2).

Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или проводить длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения угрожающих жизни инфекций.

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко, в концентрациях близких к плазменным (см. раздел 5.2). Кормление грудью можно продолжать после однократной дозы флуконазола 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах. При принятии решения о назначении препарата ФЛУКОНАЗОЛ на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу

грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения препарата ФЛУКОНАЗОЛ и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Фертильность

Флуконазол не оказывал влияние на фертильность самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата ФЛУКОНАЗОЛ на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Пациентов следует проинформировать о возможности возникновения головокружения или судорог при применении препарата ФЛУКОНАЗОЛ (см. раздел 4.8) и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Чаще всего (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) регистрировались такие нежелательные реакции, как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови и кожная сыпь.

В связи с лечением флуконазолом сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

При применении флуконазола были выявлены и зарегистрированы следующие нежелательные реакции, которые были классифицированы по частоте их проявления следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Частота	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в	

			плазме крови, гипокалиемиия	
Психические нарушения		Сонливость, бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, парестезия, головокружение, изменение вкуса	Тремор	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Головокружение		
Нарушения со стороны сердца			Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел 4.4), удлинение интервала QT (см. раздел 4.4)	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аминотрансферазы (см. раздел 4.4), повышение активности аспартатамино-трансферазы (см. раздел 4.4), повышение активности щелочной фосфатазы в крови (см. раздел 4.4)	Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение концентрации билирубина (см. раздел 4.4)	Нарушение функции печени (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь (см. раздел 4.4)	Лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), синдром Стивенса–Джонсона (см. раздел 4.4), острый генера-	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)

			лизованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевротичес кий отек, отек лица, алопеция	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка		

*Включая стойкую лекарственную эритему

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел 4.4), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Дети

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о передозировке флуконазола после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC01.

Механизм действия

Флуконазол — это противогрибковый препарат группы триазолов. Основным механизмом действия флуконазола заключается в ингибировании реакции 14-альфа-ланостерол-деметилювания, опосредуемой цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов. Этот процесс, возможно, лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Флуконазол является более селективным к ферментам цитохрома Р450 грибов, чем к различным ферментам семейства цитохрома Р450 млекопитающих.

Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов в плазме крови у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на 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 флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Чувствительность *in vitro*

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении распространенных в клинической практике видов грибка рода *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* проявляет пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и эпидемиологический порог (ЕСOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*.

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Механизмы развития резистентности

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

У обычно чувствительных к флуконазолу видов *Candida* наиболее часто встречаемым механизмом формирования резистентности является воздействие на ферменты, являющиеся мишенями для действия азолов и отвечающие за биосинтез эргостерола.

Сообщалось о суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* отличными от *C. albicans* которые зачастую, обладают естественно низкой чувствительностью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). В таких случаях может потребоваться применение альтернативной антигрибковой терапии.

Для некоторых видов *Candida*, обладающих природной резистентностью к флуконазолу, таких как *C. krusei*, или недавно появившихся, таких как *C. auris*, механизмы резистентности полностью не ясны.

Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)

Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов рода *Candida* («Обоснование применения флуконазола EUCAST (2020 г.)» – редакция 3; Европейский комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам, противогрибковым препаратам, таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации МИК, версия 10.0, действительна с 04 февраля 2020 г.).

Эти 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 ($C \leq P >$), мг/л						Границы чувствительности, которые не зависят от возбудителя ^A $C \leq P >$, мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	–	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.

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

* Все штаммы *C. glabrata*, относятся к категории «П». Значения МИК для *C. glabrata* более 16 мг/л следует интерпретировать как значения резистентности. Категория чувствительности ($\leq 0,001$ мг/л) представлена только для предотвращения ошибочного отнесения штаммов «П» к штаммам «Ч». «П» – чувствительный, повышенное воздействие: микроорганизм классифицируется как «чувствительный, повышенное воздействие», когда имеется высокая вероятность успешности лечения, поскольку воздействие вещества повышено в результате коррекции его режима.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума ($C_{\max}$) через 0,5–1,5 часа после приема флуконазола натошак, а период полувыведения составляет около 30 часов. 90 % равновесной концентрации достигаются к 4–5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко 2-му дню.

Распределение

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

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

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

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

Биотрансформация

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11 % флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является уменьшенным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел 4.5), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет примерно 30 часов. Основным путем выведения препарата является почечная экскреция, причем примерно 80 %

принятой дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз в сутки или 1 раз в неделю при других заболеваниях.

Фармакокинетика при нарушении функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивался с 30 до 98 часов. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средние значения AUC составляли $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, средний терминальный период полувыведения составлял 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений у здоровых добровольцев мужского пола более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не оказывало существенного влияния на значения AUC и C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого с мочой в неизменном виде (0–24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста, были в целом ниже, чем аналогичные показатели у добровольцев более молодого возраста.

Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, вероятно, связаны со снижением функции почек, характерной для пожилого возраста.

Другие особые группы

Фармакокинетика в период лактации

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

Дети

Оценку фармакокинетики проводили с участием 113 детей в 5 исследованиях: в 2 исследованиях с однократным приемом препарата, 2 исследованиях с многократным приемом препарата и одним исследованием с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования. Дополнительные данные были получены в результате исследования благотворительно-испытательного использования.

После введения флуконазола в дозе 2–8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет АUC флуконазола составляла около 38 мкг·ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного приема флуконазола средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировала от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови (приблизительно 24 часа) наблюдался после однократного приема препарата, что сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после его однократного внутривенного введения детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения препарата у пациентов данной возрастной группы составлял примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен исследованием фармакокинетики для недоношенных новорожденных. Средний возраст пациентов на момент применения первой дозы составлял 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес при рождении – 0,9 кг (диапазон от 0,75 до 1,10 кг) среди 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 28 недель. Семь пациентов прошли полный курс лечения согласно протоколу; каждые 72 часа им вводили внутривенно флуконазол в дозе 6 мг/кг, в общей сложности не более пяти инфузий. Средний период полувыведения (в часах) составлял 74 (диапазон 44–185) в 1-й день, а затем сократился в среднем до 53 (диапазон 30–131) на 7-й день и до 47 (диапазон 27–68) на 13-й день. Площадь под фармакокинетической кривой (мкг·ч/мл) составляла 271 (диапазон 173–385) в 1-й день, затем увеличилась в среднем до 490 (диапазон 292–734) на 7-й день и сократилась в среднем до 360 (диапазон 167–566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070–1470) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 (диапазон 510–2130) на 7-й день и до 1328 (диапазон 1040–1680) на 13-й день.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

Канцерогенез

В исследованиях на мышах и крысах, которые в течение 24 месяцев получали пероральные дозы по 2,5, 5 или 10 мг/кг/сут (что примерно в 2–7 раз выше рекомендуемой дозы для человека), флуконазол не выявил канцерогенного потенциала. Самцы крыс, получавшие 5 и 10 мг/кг/сут, имели повышенную частоту возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, давал отрицательные результаты в тестах на мутагенность у 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и в клетках лимфомы L5178Y у мышей. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки костного мозга мышей после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не повлиял на фертильность самцов и самок, которые получали препарат перорально в суточной дозе 5, 10 или 20 мг/кг или парентерально в дозе 5, 25 или 75 мг/кг.

При дозировке 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось; при дозировке 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались анатомические мутации плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в процессе оссификации. При дозировке от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба, нарушение окостенения костей черепа и лицевого скелета.

При пероральном введении дозы 20 мг/кг происходила небольшая задержка в наступлении родов, а при внутривенном введении доз по 20 мг/кг и 40 мг/кг у некоторых самок наблюдалась дистоция и увеличение продолжительности родов. Нарушения родовой деятельности отражались в незначительном увеличении количества мертворожденных детенышей и снижении выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды связано со свойственным данному виду снижением концентрации эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. У женщин, которые проходили лечение флуконазолом, подобных гормональных изменений не наблюдалось (см. раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

На площадке АО «Фирма Медполимер»

По 100, 150 или 200 мл в самоспадающихся контейнерах полимерных для инфузионных растворов однократного применения КПИР (в дальнейшем – контейнеры) из прозрачной многослойной полиолефиновой плёнки (без поливинилхлорида) с одним или двумя отдельными полипропиленовыми инъекционными портами типа SFC, снабжёнными вкладышами узла инъекционного из полиизопрена или из термопластичного эластомера, герметично закрытыми полипропиленовыми колпачками, обеспечивающими контроль «первого вскрытия».

Каждый контейнер имеет петлю для подвешивания, резервный объём для дополнительного введения лекарственного средства не менее 35 % объёма контейнера. Контейнер и флакон совместимы с устройством для вливания кровезаменителей и инфузионных растворов однократного применения стерильного (далее – устройство для вливания). Контейнер и флакон совместимы с устройством для смешивания лекарственных средств однократного применения стерильным (далее – канюля).

На контейнер наносится маркировка методом шелкографии или горячего тиснения.

По 1 контейнеру с листком-вкладышем упаковывают во вторичную (потребительскую) упаковку (в прозрачный полимерный пакет из полипропилена или полиэтилена высокого давления). На вторичную (потребительскую) упаковку наклеивают самоклеящуюся этикетку или наносят информацию печатным способом.

Для стационаров

По 44 или 68 контейнеров по 100 мл препарата, 36 или 46 контейнеров по 150 мл препарата, 28 или 40 контейнеров по 200 мл препарата с равным количеством листов-вкладышей помещают во вторичную упаковку (ящики из гофрированного картона).

От 1 до 90 контейнеров по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством листов-вкладышей помещают во вторичную упаковку (ящики из гофрированного картона).

В ящик с контейнерами вкладывают листки-вкладыши в количестве, равном количеству контейнеров.

30 контейнеров по 100 мл препарата, 22 контейнера по 150 или 200 мл с равным количеством устройств для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» (каждое в стерильной упаковке) помещают в ящик из гофрированного картона. В ящик вкладывают листки-вкладыши и инструкции по применению устройства для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» в количестве, равном количеству контейнеров.

30 контейнеров по 100 мл препарата, 22 контейнера по 150 или 200 мл препарата с равным количеством канюль «МП-микс» или «МП-минимикс» (каждая в стерильной упаковке) помещают в ящик из гофрированного картона. В ящик вкладывают листки-вкладыши и инструкции по применению канюли «МП-микс» или «МП-минимикс» в количестве, равном количеству контейнеров.

30 контейнеров по 100 мл препарата, 22 контейнера по 150 или 200 мл препарата с равным количеством устройств для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» (каждое в стерильной упаковке) и с равным количеством канюль «МП-микс» или «МП-минимикс» (каждая в стерильной упаковке) помещают в ящик из гофрированного картона. В ящик вкладывают листки-вкладыши, инструкции по применению устройства для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» и инструкции по применению канюли «МП-микс» или «МП-минимикс» в количестве, равном количеству контейнеров.

На площадке ОАО НПК «ЭСКОМ»

По 100, 150 или 200 мл в стеклянные бутылки марки МТО для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, закупоренные резиновыми медицинскими резиновыми пробками из термопластичной резины на основе бутилового каучука и обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (состоящих из двух компонентов, колпачка алюминиевого и пластиковой крышки) с контролем первого вскрытия.

По 100, 150 или 200 мл во флаконы полимерные с запаянной горловиной с крышкой полимерной (полиэтилен высокого давления) однопортовой или двухпортовой или закупоренные медицинскими резиновыми пробками из термопластичной резины на основе бутилового каучука и обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (состоящих из двух компонентов, колпачка алюминиевого и пластиковой крышки) с контролем первого вскрытия.

На бутылку или флакон полимерный наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку или самоклеящуюся этикетку с петлей для подвешивания бутылки или флакона.

По 1 бутылке или флакону полимерному с листком-вкладышем помещают в пачку из коробочного картона.

На пачку наносят информацию офсетным способом печати.

По 1 флакону полимерному с листком-вкладышем помещают в прозрачный пакет из полипропилена или из полиэтилена высокого давления (вторичная (потребительская) упаковка). На пакет наклеивают самоклеящуюся этикетку или наносят информацию офсетным способом печати.

Для стационаров

От 1 до 100 бутылок или флаконов полимерных по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством листков-вкладышей помещают во вторичную (потребительскую) упаковку – ящики из гофрированного картона с/без решетками-«гнездами» из картона.

По 20, 25, 28, 30, 32, 35, 40 или 70 бутылок, флаконов полимерных по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством листков-вкладышей помещают во вторичную упаковку ящики из гофрированного картона с/без решетками-«гнездами» из картона.

От 1 до 100 бутылок или флаконов полимерных по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством устройств для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» (каждое в стерильной упаковке) помещают во вторичную (потребительскую) упаковку (ящик из гофрированного картона). В ящик вкладывают листки-вкладыши и инструкции по применению устройства для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» в количестве, равном количеству бутылок или флаконов.

От 1 до 100 бутылок или флаконов полимерных по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством канюль «МП-микс» или «МП-максимикс» (каждая в стерильной упаковке) помещают во вторичную (потребительскую) упаковку (ящик из гофрированного картона). В ящик вкладывают листки-вкладыши и инструкции по применению канюли «МП-микс» или «МП-максимикс» в количестве, равном количеству бутылок или флаконов.

От 1 до 100 бутылок или флаконов полимерных по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством устройств для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» (каждое в стерильной упаковке) и с равным количеством канюль «МП-микс» или «МП-максимикс» (каждая в стерильной упаковке) помещают во вторичную (потребительскую) упаковку (ящик из гофрированного картона). В ящик вкладывают листки-вкладыши, инструкции по применению устройства для вливания с присоединительным конусом «Луер» или «Луер-Локк» и инструкции по применению канюли «МП-микс» или «МП-максимикс» в количестве, равном количеству бутылок или флаконов.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

ФЛУКОНАЗОЛ раствор для инфузий совместим со следующими растворами:

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

ФЛУКОНАЗОЛ можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими

средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн «МИР»
(ООО ХФК «МИР»)

355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, шоссе Старомарьевское, д. 9Г, помещ. 43.

Тел: +7(928) 005-21-16, e-mail: info@cph-mir.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн «МИР»
(ООО ХФК «МИР»)

355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, шоссе Старомарьевское, д. 9Г, помещ. 43.

Тел: +7(928) 005-21-16, e-mail: info@cph-mir.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Лекарственный препарат относится к категории в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Общая характеристика лекарственного препарата ФЛУКОНАЗОЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза
<http://eec.eaeunion.org/>