



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФУЦИС®

Торговое название препарата: Фуцис®

Действующее вещество (МНН): флуконазол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав:

Каждые 100 мл раствора содержит:

активное вещество: флуконазол - 200 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 0.9%, вода для инъекций

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до светло-жёлтого цвета.

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

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол - триазольное противогрибковое средство. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювания, опосредованного цитохромом P₄₅₀, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P₄₅₀, чем к различным системам ферментов цитохрома P₄₅₀ млекопитающих.

Было показано, что флуконазол в дозе 50 мг в день в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме у мужчин или концентрацию стероидов у женщин фертильного возраста. Флуконазол от 200 до 400 мг в день не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на стимулированный АКТГ ответ у здоровых мужчин-добровольцев. Исследования взаимодействия с антипирином показывают, что однократная или многократная доза 50 мг флуконазола не влияет на его метаболизм.

Чувствительность *in vitro*

In vitro флуконазол проявляет противогрибковую активность против большинства клинически распространенных видов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* проявляет широкий диапазон восприимчивости, в то время как патоген *C. krusei* устойчив к флуконазолу.

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

Фармакокинетические / фармакодинамические взаимодействия

В исследованиях на животных существует корреляция между значениями МПК и эффективностью в отношении экспериментальных микозов, вызванных *Candida spp.* В клинических исследованиях существует почти 1:1 линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола. Существует также прямая, хотя и несовершенная связь между AUC или дозой и успешным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогичным образом, лечение менее вероятно при инфекциях, вызванных штаммами с более высоким МПК флуконазола.

Механизм резистентности

Candida spp. выработали ряд механизмов устойчивости к азольным противогрибковым средствам. Известно, что штаммы грибов, у которых развился один или несколько из этих механизмов устойчивости, проявляют высокие минимальные ингибирующие концентрации (MIC) к флуконазолу, что отрицательно влияет и на клиническую эффективность *in vivo*.

Поступали сообщения о суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто по своей природе не чувствительны к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В таких случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Контрольные точки (согласно EUCAST)

На основе анализа фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных чувствительности *in vitro* и клинического ответа, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) определил контрольные точки флуконазола для видов *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2). Они были разделены на контрольные точки, не связанные с видами, которые были определены преимущественно на основе данных ФК/ФД и не зависят от распределения MIC конкретных видов, а также точек, связанных с видами, которые чаще всего ассоциируются с инфекцией у людей. Данные точки контроля приведены в таблице ниже:

Антибактериальное средство	Видоспецифические контрольные точки (S</R>)					Невидоспецифические контрольные точки ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствительные, R = устойчивые

A = Точки контроля, не связанные с видами, были определены в основном на основе данных ФК/ФД и не зависят от распределения MIC конкретных видов. Они предназначены для использования только для организмов, которые не имеют определенных точек контроля.

- Исследования на чувствительность не рекомендуется, так как этот вид не является мишенью для терапии данным лекарственным средством.

IE = Недостаточно доказательств того, что рассматриваемый вид является мишенью для терапии данным лекарственным средством.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола одинаковые при внутривенном и пероральном применении.

Всасывание

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови (системная биодоступность) превышает 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при внутривенном введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пик концентрации в плазме крови достигается через 0,5–1,5 ч после приема препарата натощак. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на 4-5-й день лечения при однократном ежедневном применении препарата. Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей суточную дозу, позволяет достичь равновесную концентрацию в плазме на уровне 90% ко 2-му дню применения.

Распределение

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

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте аналогичный концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации от плазмы крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие плазменные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения — 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7-й день лечения составляла 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация составляет 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляет 1,8 мкг/г — у лиц с заболеваниями ногтей; флуконазол определяется в образцах ногтей через 6 мес после завершения терапии.

Метаболизм

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), а также ингибитором изофермента 2C19.

Выведение

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 ч. Большая часть препарата выделяется почками, причем 80% введенной дозы определяются в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не выявлено. Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет однократно применять препарат при вагинальном кандидозе, а также 1 раз в неделю при других показаниях.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <20 мл/мин) период полувыведения увеличился с 30 до 98 часов. Следовательно, необходимо уменьшение дозы. Флуконазол удаляется из организма гемодиализом и в меньшей степени перитонеальным диализом. После трех часов сеанса гемодиализа около 50% флуконазола выводится из крови.

Фармакокинетика у детей

Была проведена оценка фармакокинетических данных у 113 пациентов детского возраста в 5 клинических исследованиях: 2 исследования применения однократной дозы, 2 исследования многократного применения и клиническое исследование у недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не поддаются интерпретации из-за изменений в пути формирования рецептуры в ходе исследования. Дополнительные данные были получены из благотворительного исследования.

После применения 2–8 мг/кг флуконазола у детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет был установлена AUC около 38 мкг/ч/мл на единицу дозы 1 мг/кг. Средний период полувыведения флуконазола из плазмы варьировал от 15 до 18 часов, и объем распределения составил приблизительно 880 мл/кг после многократного применения. Более длительный период полувыведения флуконазола из плазмы приблизительно 24 часа был установлен после однократного приема. Это сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после однократного применения 3 мг/кг в/в у детей от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения в этой возрастной группе составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола в фармакокинетических исследованиях у новорожденных ограничен. Средний возраст первой дозы составлял 24 часа (в диапазоне 9–36 часов), а

средний вес при рождении составлял 0,9 кг (в диапазоне 0,75–1,10 кг) для 12 недоношенных новорожденных со средней беременностью около 28 недель. Семь пациентов завершили исследование: максимум пять 6 мг / кг внутривенных инфузий флуконазола вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения (часы) составил 74 (диапазон 44–185) в 1-й день, который уменьшался со временем до среднего значения 53 (диапазон 30–131) в 7-й день и 47 (диапазон 27–68) в 13-й день. Площадь под кривой (мкг ч/мл) составляла 271 (диапазон 173–385) в 1-й день и увеличивалась в среднем на 490 (диапазон 292–734) в 7-й день и уменьшалась в среднем на 360 (диапазон 167–566) на 13 день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070–1470) в первый день и увеличивался со временем до среднего значения 1184 (диапазон 510–2130) в дни 7 и 1328 (диапазон 1040–1680) на 13 день.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

Фармакокинетическое исследование было проведено у 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших однократную пероральную дозу 50 мг флуконазола. Десять из этих пациентов одновременно получали диуретики. C_{max} составила 1,54 мкг/мл и определялась через 1,3 часа после введения дозы. Среднее значение AUC составляло $76,4 \pm 20,3$ мкг ч/мл, а средний конечный период полувыведения составил 46,2 часа. Эти значения фармакокинетических параметров выше, чем аналогичные значения, установленные у здоровых молодых добровольцев мужского пола. Совместное применение диуретиков значительно не влиял на AUC или C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процентное содержание лекарственного средства, определённого в моче (0–24 часа, 22%), и оценка почечного клиренса флуконазола (0,124 мл/мин/кг) для пожилых людей обычно были ниже, чем у молодых добровольцев. Таким образом, изменение диспозиции флуконазола у пожилых людей, по-видимому, связано со снижением характеристик почечной функции в этой группе.

Показания к применению

Флуконазол показан при следующих грибковых инфекциях:

Флуконазол показан для лечения таких заболеваний у взрослых, как:

- криптококковый менингит (см. раздел «Особые указания»);
- кокцидиоидоз (см. раздел «Особые указания»);
- инвазивные кандидозы;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств.

Флуконазол показан для профилактики таких заболеваний у взрослых, как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или больных, у которых применена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

Флуконазол показан для лечения у новорожденных, младенцев, начинающих ходить младенцев, детей и подростков возрастом от 0 до 17 лет:

- Флуконазол показан для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Флуконазол может быть применен в поддерживающей терапии для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. раздел «Особые указания»).

Лечение начинают до того, как станут известны микробиологические результаты посева и других лабораторных исследований, однако, как только эти результаты станут доступны, противогрибковая терапия должна быть скорректирована соответствующим образом. Следует изучить официальное руководство по надлежащему использованию противогрибковых средств.

Способ применения и дозы

Дозировка

Доза должна основываться на характере и степени тяжести грибковой инфекции. Лечение инфекций, требующих многократного приема, следует продолжать до тех пор, пока клинические показатели или лабораторные анализы не покажут, что активная грибковая инфекция исчезла.

Неадекватный период лечения может привести к рецидиву активной инфекции.

Взрослые

Показания		Режим дозирования	Продолжительность лечения
Криптококкоз	Лечение криптококкового менингита	Ударная доза: 400 мг в 1-й день. Последующая доза: 200–400 мг/сут	Обычно не менее 6–8 нед. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно повысить до 800 мг
	Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития	200 мг/сут	Продолжительность лечения не ограничена при применении дозы 200 мг/сут
Кокцидиоидоз		200–400 мг/сут	11–24 мес или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут
Инвазивные кандидозы		Ударная доза: 800 мг в 1-й день. Последующая доза: 400 мг/сут	Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 нед после первых отрицательных результатов посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек	Кандидоз ротоглотки	Ударная доза: 200–400 мг в 1-й день Последующая доза: 100–200 мг/сут	7–21 день (до достижения ремиссии кандидоза ротоглотки). Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить
	Кандидоз пищевода	Ударная доза: 200–400 мг в 1-й день Последующая доза: 100–200 мг/сут	14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить
	Кандидурия	200–400 мг/сут	7–21 день. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить
	Хронический атрофический кандидоз	50 мг/сут	14 дней
	Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50–100 мг/сут	До 28 дней. Для пациентов с тяжелой инфекцией или иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить
Предупреждение рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития	Кандидоз ротоглотки	100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного времени для пациентов с хроническим сниженным иммунитетом
	Кандидоз пищевода	100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного времени для пациентов с хроническим сниженным иммунитетом
Профилактика кандидозных инфекций		200–400 мг	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в

		течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов >1000/мм ³ .
--	--	--

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. раздел «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При однократном применении коррективка дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного приема препарата в 1-й день лечения следует применять начальную дозу 50–400 мг в зависимости от рекомендованной ежедневной дозы при определенных показаниях. После ударной дозы, суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доля от рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% (после каждого диализа)

Пациенты, которые находятся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

Печеночная недостаточность

Флуконазол следует применять с осторожностью у лиц с нарушениями функции печени, поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно (см. разделы «Особые указания» и «Побочные действия»).

Пациенты детского возраста

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

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Флуконазол применяют 1 раз в сутки.

Для дозирования препарата детям с нарушением функции почек см. раздел «Почечная недостаточность». У детей с почечной недостаточностью фармакокинетику флуконазола не исследовали (для «Доношенных новорожденных», у которых почки часто являются незрелыми, см. таблицу ниже).

Новорожденные, начинающие ходить младенцы и дети (возрастом от 28 дней до 11 лет)

Показания	Доза	Рекомендации
Кандидоз слизистых оболочек	Начальная доза — 6 мг/кг. Поддерживающая доза — 3 мг/кг/сут	Начальную дозу можно применять в 1-й день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации
Инвазивные кандидозы Криптококковый менингит	6–12 мг/кг/сут	В зависимости от степени тяжести заболевания
Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его	6 мг/кг/сут	В зависимости от степени тяжести заболевания

развития		
Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом	3–12 мг/кг/сут	В зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых)

Подростки (от 12 до 17 лет)

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

Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней)

У новорожденных флуконазол выводится медленно.

Имеется мало фармакокинетических данных в отношении дозировки для доношенных новорожденных

Возраст	Дозы	Рекомендации
Доношенные новорожденные: (от 0 до 14 дней)	Та же доза в мг/кг, что и для новорожденных, начинающих ходить младенцев, и детей - каждые 72 часа.	Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 часа.
Доношенные новорожденные: (от 15 до 27 дней)	Та же доза в мг/кг, что и для новорожденных, начинающих ходить младенцев, и детей - каждые 48 часов.	Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 часов.

Способ применения

Флуконазол можно применять перорально или внутривенно, что зависит от клинического состояния пациента. При переходе от внутривенного к пероральному пути введения или наоборот нет необходимости менять суточную дозу.

Внутривенную инфузию следует проводить со скоростью, не превышающей 10 мл / мин. Раствор флуконазола приготовлен на растворе хлорида натрия для инфузии, 9 мг / мл (0,9%), каждые 200 мг (флакон на 100 мл) содержат, 15 ммоль Na^+ и Cl^- . Поскольку раствор флуконазола приготовлен на растворе хлорида натрия, у пациентов, нуждающихся в ограничении натрия или жидкости, следует учитывать скорость введения жидкости.

Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, (>1/10) являются головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня АЛАТ, АсАТ и ЩФ в плазме крови и сыпь.

Поступали сообщения и наблюдались следующие побочные реакции со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
Нарушения со			Анафилаксия

стороны иммунной системы			
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия
Психические расстройства		Сомнолентность, бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, парестезии, головокружение, расстройство вкуса	Тремор
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел «Особые указания»), удлинение интервала QT (см. раздел «Особые указания»)
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня АЛАТ (см. раздел «Особые указания»), АсАТ (см. раздел «Особые указания»), ЩФ (см. раздел «Особые указания»).	Холестаз (см. раздел «Особые указания»), желтуха (см. раздел «Особые указания»), повышение уровня билирубина (см. раздел «Особые указания»).	Печеночная недостаточность (см. раздел «Особые указания»), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел «Особые указания»), гепатит (см. раздел «Особые указания»), гепатоцеллюлярное поражение (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	Сыпь (см. раздел «Особые указания»)	Медикаментозный дерматит* (см. раздел «Особые указания»), крапивница (см. раздел «Особые указания»), зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Особые указания»), синдром Стивенса — Джонсона (см. раздел «Особые указания»), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел «Особые указания»), эксфолиативный дерматит, ангиоотек, отек лица, алопеция

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость, недомогание, астения, лихорадка	

* включая фиксированную лекарственную эритему

Дети

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу, другим азольным соединениям или любому из вспомогательных веществ препарата.

Одновременное применение флуконазола и терфенадина у пациентов, длительно применяющих флуконазол в дозе ≥ 400 мг/сут или более, по результатам исследования взаимодействия многократного применения, противопоказано. Противопоказан одновременный приём флуконазола с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимся с помощью цитохрома P₄₅₀ (CYP) 3A4 такими как, цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон и эритромицин (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания»).

Лекарственные взаимодействия

Противопоказано совместное применение с нижеуказанными лекарственными средствами

Цизаприд. Сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, одновременно принимающих флуконазол и цизаприд. Результаты контролируемого исследования продемонстрировали, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин. Были проведены исследования взаимодействия из-за наличия случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином. В ходе одного исследования при применении только флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинения интервала QTc не выявлено. Данные другого исследования о применении флуконазола в дозах 400 и 800 мг/сут продемонстрировали, что прием флуконазола в дозе ≥ 400 мг/сут значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозе ≥ 400 мг/сут с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозе < 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол. Совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях — к желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пимозид. Совместное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводилось. Повышение концентрации пимозида в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Хинидин. Совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводилось. Повышение концентрации хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Эритромицин. Одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, — к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств

Галофантрин. Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, — к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания»).

Амиодарон. Одновременное применение флуконазола и амиодарона может сопровождаться удлинением QT интервала. Поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении обоих препаратов, особенно с высокой дозой флуконазола (800 мг).

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности применения и коррекции дозы

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к уменьшению AUC на 25% и сокращению периода полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Исследования взаимодействия показали, что одновременный прием флуконазола с пищей, циметидином, антацидами или последующее облучение всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

Гидрохлоротиазид. Исследование фармакокинетического взаимодействия выявило, что одновременное применение многократных доз гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев, получающих флуконазол, привело к повышению концентраций последнего в плазме крови на 40%. Эффект такого действия не должен обуславливать необходимость изменения режима дозирования флуконазола у субъектов, принимающих одновременно диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P₄₅₀ (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме наблюдаемых/задокументированных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и

СУР3А4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью, при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 сут после отмены применения флуконазола в связи с его длительным периодом полувыведения (см. раздел «Противопоказания»).

Альфентанил. При одновременном применении флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг внутривенно у здоровых добровольцев отмечали двукратное увеличение AUC_{10} , возможно, из-за ингибирования СУР3А4. Может быть необходима коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин. Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется определять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В. Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты. Постмаркетинговый опыт применения показал, что, как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном приеме флуконазола и варфарина сообщалось о развитии кровотечений (гематомы, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в сочетании с увеличением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечали двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина посредством СУР2С9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового ряда или индандионовые антикоагулянты с флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам, триаолом. Назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к увеличению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триаолома перорально приводило к увеличению AUC триаолома и периода полувыведения в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триаолома отмечали потенцирование и пролонгацию эффектов триаолома. Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, необходимо одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует снизить и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Карбамазепин. Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может быть необходима коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадицин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются ферментом СУР3А4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб. При одновременном применении флуконазола (200 мг/сут) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба увеличивались на 68% и 134% соответственно. При

одновременном применении цефалексима и флуконазола может потребоваться снижение дозы цефалексима вдвое.

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

Фентанил. Сообщалось об одном летальном случае вследствие интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же, в исследовании с участием здоровых добровольцев продемонстрировано, что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. Состояние пациента следует тщательно контролировать ввиду потенциального риска развития дыхательной недостаточности. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

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

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

Эверолимус. Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови через угнетение CYP3A4.

Сиролимус. Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

Такролимус. Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в плазме крови в 5 раз при его пероральном применении посредством угнетения метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При в/в применении такролимуса не отмечено значительных изменений фармакокинетики. Повышенный уровень такролимуса ассоциируется с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е3174), что в основном обуславливает антагонизм к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг АД у пациентов.

Метадон. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в плазме крови. Может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты. При одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена повышались на 23 и 81% соответственно по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. При одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (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. Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется осуществлять регулярный мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин. Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина в/в приводит к увеличению AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{min} — на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон. Сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников после прекращения 3-месячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало повышение активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно наблюдать пациентов, которые в течение длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин. Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в плазме крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир. Флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно путем угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействия с саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может быть необходима коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины. При одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) из сыворотки при их применении у здоровых добровольцев. Рекомендуется проводить регулярный контроль глюкозы в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теofilлин. В плацебо-контролируемом исследовании взаимодействия препаратов применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациентов, применяющих теофиллин в высоких дозах или, которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует тщательно наблюдать на предмет выявления признаков токсического действия теофиллина при применении флуконазола. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Алкалоиды барвинка. Несмотря на отсутствие исследований, известно, что флуконазол может повышать уровни алкалоидов барвинка в плазме (например, винкрестин и винбластин) и приводить к нейротоксичности, что, возможно, связано с ингибирующим действием на CYP3A4.

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

Вориконазол (ингибиторы CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4). Совместное пероральное применение вориконазола (400 мг Q12h в течение 1 дня, затем 200 мг Q12h в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в 1 день перорально, затем 200 мг Q24h в течение 4 дней) 8 здоровым субъектами мужского пола приводило к увеличению C_{max} и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%), соответственно. Уменьшенная доза и/или частота применения вориконазола и флуконазола, которые могли бы устранить этот эффект, не установлены. Мониторинг побочных эффектов, связанных с вориконазолом, рекомендуется, если вориконазол применяется сразу после флуконазола.

Зидовудин. Флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также удлинён примерно на 128% после применения комбинации с флуконазолом. Пациентов, применяющих такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать на предмет развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин. В ходе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном однократном применении в дозах 1200 и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не выявлено.

Пероральные контрацептивы. Было проведено два фармакокинетических исследования с применением комбинированного перорального контрацептива и многократных доз флуконазола. В исследовании 50 мг флуконазола не было значимого влияния на уровень гормонов, в то время как при ежедневном приеме 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивались на 40% и 24% соответственно. Таким образом, применение многократных доз флуконазола маловероятно повлияет на эффективность комбинированных оральных контрацептивов.

Ивакафтор. Совместное применение с ивакафтором, индуктором трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CFTR), увеличивало воздействие ивакафтора в 3 раза и воздействие гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Для пациентов, принимающих сопутствующие умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сут.

Особые указания

Микоз волосистой части головы

Согласно результатам исследования флуконазола для лечения микоза волосистой части головы у детей, эффективность флуконазола не превышает таковую гризеофульвина, и общий показатель эффективности составляет <20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения микоза волосистой части головы.

Криптококкоз

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

Глубокие эндемические микозы

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

Мочевыделительная система

У пациентов с нарушением функции почек флуконазол следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточность коры надпочечников

Известно, что кетоконазол приводит к недостаточности коры надпочечников, что применимо и к флуконазолу, однако не всегда. Недостаточность коры надпочечников, связанная с одновременным применением с преднизолоном, описана в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени флуконазол следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением в редких случаях тяжелой гепатотоксичности, включая летальные исходы, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима после прекращения терапии.

Пациентов, у которых при применении флуконазола отмечают отклонения результатов функциональных проб печени, следует тщательно наблюдать относительно развития более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. В пострегистрационном наблюдении при применении флуконазола сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт». Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, которые могли привести к изменениям.

Флуконазол следует с осторожностью применять у пациентов с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются с помощью изофермента (CYP) 3A4 цитохрома P₄₅₀ противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Галофантрин

Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Дерматологические реакции

При применении флуконазола изредка сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, возможно, ассоциированные с применением флуконазола, дальнейший прием препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией возникают высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

Цитохром Р₄₅₀

Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе <400 мг/сут (см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Вспомогательные вещества

В 1 мл препарата содержится 0,154 ммоль натрия. Это необходимо учитывать пациентам, соблюдающим контролируемую натриевую диету.

Применение при беременности и период лактации

Беременность

Обзорное исследование показало, что у женщин, получавших флуконазол в первом триместре, существует повышенный риск самопроизвольного аборта.

Поступали сообщения о множественных врожденных аномалиях (включая брахицефалию, дисплазию ушей, гигантский передний родничок, искривление бедренной кости и лучеплечевой синостоз) у детей, чьи матери получали большие дозы флуконазола (400-800 мг в день) по меньшей мере три или более месяцев при кокцидиоидомикозе. Связь между применением флуконазола и этими событиями неясна.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Флуконазол в стандартных дозах и краткосрочная длительность лечения не должны использоваться во время беременности, если в этом нет явной необходимости.

Флуконазол в высоких дозах и/или в длительных режимах не следует применять во время беременности, за исключением потенциально опасных для жизни инфекций.

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает более низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать при однократной стандартной дозе флуконазола - 200 мг или ниже. Не рекомендуется кормление грудью при применении высоких доз или многократного приема флуконазола.

Фертильность

Флуконазол не влиял на фертильность самцов или самок крыс.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Влияние флуконазола на способность управлять автотранспортным средством или эксплуатировать механизмы не изучалось.

Пациенты должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения или судорог (см. раздел «Побочные действия») при приеме флуконазола, и им следует рекомендовать не управлять автомобилем и не эксплуатировать механизмы в случае возникновения любого из этих симптомов.

Передозировка

Поступали сообщения о передозировке флуконазолом, а также сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении. При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию (поддерживающие меры и при необходимости промывание желудка).

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

Форма выпуска

По 100 мл препарата помещают в ПЭНП флакон. Флакон упаковывается в полиэтиленовый пакет. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и адрес производства

Amanta Healthcare Ltd.,
Plot no.876, NH No.8, Village: Hariyala, Taluka: Matar,
District: Kheda -387411, Gujarat, Индия.

Владелец регистрационного удостоверения

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.
Адрес: D-158A, Okhla Industrial Area, Phase-1, New Delhi – 110020, Индия.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"
100100, г.Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.
Тел.: +99878 1509797; +99893 3888782;
факс: +99878 1509787.
Email: pv@kusum.uz