

Состав

действующее вещество: флуконазол / fluconazole;

1 мл раствора содержит 2 мг флуконазола;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость без видимых частиц, соответствует требованиям стандартов для парентеральных растворов, в прозрачных флаконах с нейтрального стекла.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.
Код АТХ J02A C01.

Фармакодинамика

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между МПК и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительной клинической ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечению инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими, чем *C.*

Albicans, видами, которые часто нечувствительны к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Контрольные точки (согласно рекомендациям Европейского комитета по исследованиям чувствительности к антимикробным средствам).

Основываясь на исследовании фармакокинетического / фармакодинамического информации, чувствительности *in vitro* и клинического ответа, были определены контрольные точки для флуконазола для микроорганизмов рода *Candida*. Они были разделены на контрольные точки, которые не связаны с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического / фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК, и на контрольные точки, связанные с определенным видом наиболее часто ассоциируются с инфекциями у человека. Эти контрольные точки приведены ниже.

Противогрибковое средство	Контрольные точки, связанные с определенным видом $S \leq / R >$					Контрольные точки, не связанные с определенным видом ^a $S \leq / R >$
	<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 = чувствительный;

R = резистентный;

a - контрольные точки, которые не связаны с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического / фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК. Они исследовались только у микроорганизмов, в которых не существует специфической контрольной точки;

-- исследования чувствительности не рекомендованы, поскольку данный вид не является целью лекарственной терапии

IE – доказательств того, данный вид целью лекарственной терапии, недостаточно.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме, что достигается при внутривенном введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы, что вдвое превышает обычную суточную дозу.

Распределение.

Объем распределения приблизительно равняется 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 подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, 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 составила 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 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 все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г при

заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

Биотрансформация.

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP 2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента 2C19.

Экскреция.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не выявлено.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет разовое применение препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо сменить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Пациенты пожилого возраста.

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов (в возрасте от 65 лет), получавших 50 мг флуконазола перорально. 10 пациентов одновременно применяли диуретики. С_{max} составляла 1,54 мкг / мл и достигалась в течение 1,3 часа после приема флуконазола. Средняя AUC составила $76,4 \pm 20,3$ мкг · ч / мл. Период полувыведения - 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на С_{max} и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл / мин), процент флуконазола, что экскретувався с мочой в неизмененном виде (0-24 часа, 22%), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл

/ мин / кг) у пациентов данной возрастной группы были ниже, чем аналогичные показатели у младших добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста очевидно зависят от параметров функции почек.

Показания

Дифлюкан® показан для лечения таких грибковых инфекций у взрослых (см. Раздел «Фармакологические»):

- криптококковый менингит (см. раздел «Особенности применения»);
- кокцидиоидоз (см. раздел «Особенности применения»);
- инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности гигиены полости рта или местной терапии.

Дифлюкан® 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 пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакологические»).

Дифлюкан® показан детям от рождения для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. Раздел «Особенности применения»).

Терапию Дифлюкан® можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; однако после получения результатов противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к какому либо вспомогательному веществу препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, применяющим флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного использования).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся при помощи фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина, амиодарона и эритромицина)(См. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Цизаприд: сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, одновременно принимающих флуконазол и цизаприд. 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 к удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: сообщали о случаях развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс, у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было обнаружено удлинение интервала QTс. Применение флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг 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 – до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной остановке сердца. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

Амиодарон: одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к угнетению метаболизма амиодарона. Наблюдалась связь между применением амиодарона и увеличением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона 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 этих лекарственных средств потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной остановке сердца. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Одновременное употребление пищи, циметидин, антациды или дальнейшее облучение всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном

применении.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращает период полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Гидрохлоротиазид: в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, которые получали флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола для пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором CYP2C19. Кроме наблюдаемых/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9 и CYP3A4. 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 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

Альфентанил: при одновременном применении альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам со 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 *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщали о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих кумариновые антикоагулянты или инданедион. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам: 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 повышению AUC и периода полувыведения 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий контроль 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 потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендован тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое.

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

Фентанил: сообщали об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. 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. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом 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/сутки и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина зависимости от его концентрации.

Эверолимус: флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем угнетения 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 коррекции

дозы сиролимуса в зависимости от концентрации и эффектов от применения препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении угнетением метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана к его активному метаболиту (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола 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 соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично 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 соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{min} на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке 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, возникшей после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, 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 сыворотке 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 через угнетение метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ ритонавиром не исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и тольбутамида). Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теofilлин: применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, применяющие теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить наблюдение по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Алкалоиды барвинка: флуконазол, вероятно, через ингибирование CYP3A4 может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

Витамин А: сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались 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 возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC₀₋₂₄ вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно.

Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола до устранения такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

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 продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, применяющими такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: никаких значимых фармакокинетических взаимодействий между ними обнаружено не было.

Пероральные контрацептивы: при применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела – на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор: одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы

ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Особенности применения

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому Дифлюкан® не следует применять для лечения дерматофитии.

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

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечных желез. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечных желез, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечных желез, связанная с одновременным лечением, описана в разделе «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы, продолжительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по поводу 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 электрокардиограмме. Сообщали об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении препарата. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QTс и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

Дерматологические реакции. При применении флуконазола редко 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, которые можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются 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 сообщали о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450. Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих Дифлюкан® и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»).

Терфенадин. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки.

Вспомогательные вещества. Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении препарата Дифлюкан. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра вагинитности. Повидомлялося о многочисленных врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечопроменевий синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг / сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиозу. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и / или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения

инфекций, которые могут угрожать жизни.

Кормление грудью.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации подобной уровня в плазме крови (см. Раздел «Фармакокинетика»). Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 150 мг. Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате Дифлюкан и любые потенциальные побочные эффекты препарата Дифлюкан или основного заболевания матери для ребенка, получает грудное вскармливание.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции.

При необходимости многократного применения препарата лечения инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

Дифлюкан® применяют в зависимости от лекарственной формы, внутрь (капсулы) или в пути инфузии (раствор для инфузий). Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении пути его применения с приема на внутривенный и наоборот.

Раствор для инфузий следует вводить со скоростью, не превышающей 10 мл / мин.

Совместимость препарата.

Дифлюкан® совместим с такими растворами, как:

- 5% и 20% раствор глюкозы
- раствор Рингера;
- раствор Хартмана;
- раствор калия хлорида в глюкозе;
- 4,2% и 5% раствор натрия бикарбоната;

- 3,5% раствор аминозину;
- 0,9% раствор натрия хлорида
- диалафлекс (6,36% раствор для интраперитонеальная диализа).

Дифлюкан® можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из указанных выше растворов. Хотя случаи неспецифической несовместимости препарата с другими средствами не описаны, не рекомендуется смешивать Дифлюкан® с другими препаратами перед инфузией.

Раствор для инфузий предназначен только для разового применения. Разведение следует осуществлять в асептических условиях. Раствор необходимо проверить на наличие посторонних частиц и изменение окраски. Раствор следует использовать только тогда, когда он прозрачный и не содержит посторонних частиц. Неиспользованные остатки препарата необходимо уничтожить.

Взрослые.

Криптококкоз.

Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза - 200-400 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в сутки в течение неограниченного времени.

Кокцидиоз. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг / сут.

Инвазивные кандидоз. Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза - 400 мг один раз в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов гемокультуры и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек.

- Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым

иммунодефицитом.

- Кандидоз пищевода нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидурия рекомендуемая доза составляет 200-400 мг один раз в сутки в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.
- Хронический атрофический кандидоз рекомендуемая доза составляет 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней.
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек рекомендуемая доза составляет 50-100 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижение иммунитета.

Предупреждения рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития.

Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения является неограниченным для пациентов с подавленным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000 / мм³.

Пациенты пожилого возраста.

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится из организма преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу флуконазола не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с таблицей ниже:

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированный в зависимости от клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени.

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинической и микологической ответа. Дифлюкан® применяют 1 раз в сутки.

Дозировка препарата для детей с нарушением функций почек приведены в разделе «Пациенты с почечной недостаточностью».

Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью (см. Ниже информацию по применению новорожденным, у которых часто наблюдается первичная незрелость почек).

Дети в возрасте от 12 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 свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению со взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг взрослым и доз 3, 6 и 12 мг / кг детям приводит к достижению сопоставимой системной

экспозиции.

Дети в возрасте от 28 дней до 11 лет.

- Кандидозы слизистых оболочек начальная доза составляет 6 мг / кг / сут, поддерживающая доза -3 мг / кг один раз в сутки. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.
- Инвазивные кандидоз, криптококковый менингит доза составляет 6-12 мг / кг один раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза составляет 6 мг / кг один раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.
- профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом: доза составляет 3-12 мг / кг один раз в сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. Дозы для взрослых).

Дети в возрасте от рождения до 27 дней.

- У новорожденных флуконазол выводится из организма медленно. Данные по фармакокинетике, на которых базируются дозы для доношенных новорожденных, указанные ниже, приведены в разделе «Фармакокинетика».
- доношенных новорожденных в возрасте от 0 до 14 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей от 28 дней до 11 лет, следует применять каждые 72 часа. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 12 мг / кг каждые 72 часа.
- доношенных новорожденных в возрасте от 15 до 27 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей от 28 дней до 11 лет, следует применять каждые 48 часов. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 12 мг / кг каждые 48 часов.

Дети

Препарат применяют детям от рождения, см. раздел «Способ применения и дозы».

Передозировка

Существуют сообщения о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидальном поведении.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

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

Побочные реакции

Чаще всего (> 1/10) сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы крови, высыпания.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства: снижение аппетита, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Со стороны психики: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы: головная боль, судороги, головокружение, парестезии, нарушение вкуса, тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго.

Со стороны сердца: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

Со стороны кожи и подкожной ткани: сыпь, зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, повышенное

потоотделение, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алоpecia.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:
миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети.

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

Отчет о подозреваемых побочных реакциях.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого препарата. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями местного законодательства.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Подробная информация по хранению.

Средство следует немедленно применить после открытия упаковки. Любое количество неиспользованного раствора для инфузий следует удалить.

С микробиологической точки зрения разбавленный средство следует применять немедленно. Если средство не применяется немедленно, срока и условия его хранения при применении отвечает пользователь; обычно такое хранение препарата должно длиться не более 24 часов при температуре от 2 до 8 ° C, за исключением случаев, когда растворения осуществлялось в контролируемых и

валидизированных асептических условиях.

Упаковка

По 100 мл раствора во флаконе, по 1 флакону в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Фарева Амбуаз / Fareva Amboise.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Зоне Индастриал, 29 роут дес Индастрис, 37530 Посе-сюр-Сис, Франция /

Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pose-sur-Cisse, France.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).