

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата



ДИФЛЮКАН® (DIFLUCAN®)

Регистрационный номер:

- порошок для приготовления суспензии для приема внутрь – П N013546/01;
- капсулы – П N013546/02;
- раствор для внутривенного введения – П N013546/03.

Торговое название препарата: Дифлюкан®

Международное непатентованное название: флуконазол

Лекарственная форма:

- капсулы;
- раствор для внутривенного введения;
- порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Состав

Капсулы:

Каждая капсула содержит:

активное вещество: флуконазол 50 мг, 100 мг или 150 мг, соответственно;

вспомогательные вещества: лактоза 49,708/99,415/149,123 мг, кукурузный крахмал 16,5/33/49,5 мг, кремния диоксид коллоидный 0,117/0,235/0,352 мг, магния стеарат 1,058/2,115/3,173 мг, натрия лаурилсульфат 0,117/0,235/0,352 мг;

Состав капсулы (для дозировки 50 мг): крышечка капсулы (титана диоксид (E171) 1,47% , желатин до 100 % , краситель синий патентованный (E 131) 0,03 %; корпус капсулы (титана диоксид (E171) 3 % , желатин до 100 %; Состав капсулы (для дозировки 100 мг): (титана диоксид (E171) 3 % , желатин до 100 % , Состав капсулы (для дозировки 150 мг): (титана диоксид (E171) 1,47%, желатин до 100 % , краситель синий патентованный (E 131) 0,03 %; Состав чернил: шеллаковая глазурь 63 % , оксид железа черный (E172) 25 % , N-бутиловый спирт 8,995 % , промышленный метилированный спирт 74 OP 2 % , соевый лецитин 1 % , противоположенный компонент DC 1510 0,005 %.

Раствор для внутривенного введения:

1 мл раствора содержит:

активное вещество: флуконазол 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид

9 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь:

1 мл готовой суспензии содержит:

активное вещество: флуконазол 10 мг или 40 мг, соответственно;

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная 4,2/4,21 мг, натрия бензоат 2,37/2,38 мг, камедь ксантановая 2,03/2,01 мг, титана диоксид (E 171) 1/0,98 мг, сахараза 576,23/546,27 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 1/0,98 мг, натрия цитрата дигидрат 3,17/3,17 мг, ароматизатор апельсиновый* 10/10 мг.

* содержит апельсиновое эфирное масло, мальтодекстрин и воду.

Описание

Капсулы 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с бирюзовой крышечкой и белым корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-50» черного цвета.

Капсулы 100 мг: твердые желатиновые капсулы № 2 с белыми крышечкой и корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-100» черного цвета.

Капсулы 150 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 с бирюзовыми крышечкой и корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-150» черного цвета.

Содержимое капсул: порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Раствор для внутривенного введения: прозрачный бесцветный раствор.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: белый или почти белый порошок, не содержащий видимых загрязнений.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

При приеме внутрь и внутривенном введении флуконазол проявлял активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продemonстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.*, включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом; *Cryptococcus neoformans*, включая внутричерепные инфекции; *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.* Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, включая внутричерепные инфекции, и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Имелись сообщения о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная

противогрибковая терапия.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома Р - 450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию АКТГ у здоровых мужчин-добровольцев. Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм антипирина при их одновременном приеме.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его уровни в плазме (и общая биодоступность) превышают 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при приеме внутрь. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натошак, а период полувыведения составляет около 30 ч. Концентрация в плазме пропорциональна дозе. 90% равновесных концентраций достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение равновесной 90% концентрации ко 2-му дню. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками - низкое (11-12%).

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

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

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

Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены. Длительный период полувыведения из плазмы позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях.

При сравнении концентраций в слюне и плазме после однократного приема 100 мг флуконазола в форме капсулы и суспензии (полоскание, сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме суспензии наблюдалась через 5 мин после приема и в 182 раза превышала таковую после приема капсулы (достигалась через 4 часа). Примерно через 4 часа концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. Средняя площадь под кривой AUC (0-96) в слюне была значительно выше при приеме суспензии, чем капсулы. Существенных различий скорости выведения из слюны или показателей фармакокинетики в плазме при использовании двух лекарственных форм не выявлено.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие фармакокинетические параметры:

Возраст	Доза (мг/кг)	Период полувыведения (час)	Площадь под кривой (мкг.ч/мл)
11 дней – 11 мес	Однократно-в/в 3мг/кг	23	110.1
9 мес-13 лет	Однократно-внутри 2мг/кг	25.0	94.7
9 мес-13 лет	Однократно-внутри 8мг/кг	19.5	362.5
5 лет – 15 лет	Многократно-в/в 2мг/кг	17.4*	67.4*
5 лет – 15 лет	Многократно-в/в 4мг/кг	15.2*	139.1*
5 лет – 15 лет	Многократно-в/в 8мг/кг	17.6*	196.7*
Средний возраст 7 лет	Многократно-внутри 3мг/кг	15.5	41.6

* показатель, отмеченный в последний день

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили внутривенно в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в отделении интенсивной терапии. Средний период полувыведения составлял 74 ч (в пределах 44-185 ч) в 1-й день, уменьшением на 7-ой день в среднем до 53 ч (в пределах 30-131 ч) и на 13-й день в среднем до 47 ч (в пределах 27-68 ч). Значения площади под кривой составляли 271 мкг·ч/мл (в пределах 173-385 мкг·ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292-734 мкг·ч/мл) на 7-й день и снижались в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167-566 мкг·ч/мл) к 13-му дню. Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличивался в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13-й день.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

При однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь пожилым пациентам в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, установлено, что максимальная концентрация в плазме C_{max} достигалась через 1,3 часа после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения $AUC - 76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} . Клиренс креатинина (74 мл/мин.), процент препарата, выводимого с мочой в неизменном виде (0 – 24 ч., 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин./кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Более высокие значения фармакокинетических параметров у пожилых пациентов, принимающих флуконазол, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

Показания к применению

- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в т.ч. у больных с нормальным иммунным ответом и больных СПИДом, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом;
- генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в т.ч. у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии и получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;
- кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхо-легочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в т.ч. у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом;
- генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;
- микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикоз и кожные кандидозные инфекции;
- глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой; одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия»); одновременное применение цизаприда (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия»).

С осторожностью

Нарушение показателей функции печени на фоне применения флуконазола; появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными системными грибковыми инфекциями; одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

Беременность и лактация

Адекватных и контролируемых исследований беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных

врожденных пороков у новорожденных, матери которых в течение 3 и более месяцев получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут) по поводу кокцидиоидомикоза. Связь между этими нарушениями и приемом флуконазола не установлена.

Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. Поэтому женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его назначение женщинам в период лактации не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Капсулы: внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

Суспензия: внутрь.

Инструкция по приготовлению суспензии: к содержимому одного флакона с порошком для приготовления суспензии добавить 24 мл воды и тщательно взболтать. Перед каждым применением взбалтывать.

Раствор для внутривенного введения: внутривенные инфузии. Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противoinфекционную терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Флуконазол можно принимать внутрь или вводить внутривенно путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин; выбор способа введения зависит от клинического состояния больного. При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется. В растворе для внутривенного введения флуконазол включен в 0,9% раствор натрия хлорида; в каждом 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль Na^+ и Cl^- . Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Суточная доза Дифлюкана® зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При вагинальном кандидозе в большинстве случаев эффективен однократный прием препарата. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия.

Применение у взрослых

1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно назначают 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию Дифлюканом® в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.

2. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза обычно составляет 400 мг в первый день, затем по 200 мг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта доза может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

3. При орофарингеальном кандидозе препарат обычно назначают по 50-100 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней. При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом оральном кандидозе, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно назначают в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза. При других кандидозных инфекциях слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза, см. ниже), например, эзофагите, неинвазивных бронхо-легочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек и т.д., эффективная доза обычно составляет 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней.

Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии Дифлюкан® может быть назначен по 150 мг один раз в неделю.

4. При вагинальном кандидозе Дифлюкан® назначают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг один раз в месяц. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение препарата. Применение однократной дозы детям младше 18 лет и пациентам старше 60 лет без предписания врача не рекомендуется. При баланите, вызванном Candida, Дифлюкан® назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

5. Для профилактики кандидоза рекомендуемая доза Дифлюкана® составляет 50-400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для больных с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Дифлюкан® назначают за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм³, лечение продолжают еще 7 дней.

6. При инфекциях кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в сутки. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель). При отрубевидном лишае рекомендуемая доза составляет 300 мг один раз в неделю в течение 2 недель; некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как для некоторых больных оказывается достаточно однократного приема 300-400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в сутки в течение 2-4 недель.

При *linea inguinal* (онихомикозе) рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 мес. и 6-12 мес. соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.

7. При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет 11-24 мес. при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес. - при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес. - при споротрихозе и 3-17 мес. - при гистоплазмозе.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Дифлюкан® применяют ежедневно один раз в сутки. При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза Дифлюкана® составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций может быть назначена ударная доза 6 мг/кг.

Для лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для профилактики грибковых инфекций у больных с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат назначают по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозировку для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозировку для больных с почечной недостаточностью).

Применение у детей в возрасте 4 недель и менее

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч. Детям в возрасте 3 и 4 недель ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Применение у пожилых людей

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

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

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

Побочное действие

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

Наиболее часто в клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях Дифлюкана® отмечали следующие побочные реакции:

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение*, судороги*, изменение вкуса*.

Со стороны пищеварительного тракта: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия*, рвота*.

Со стороны печени: гепатотоксичность, включая редкие случаи с летальным исходом, повышение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, сывороточного уровня аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, желтуха*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, алопеция*, экфолиативные кожные заболевания*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический некролиз эпидермиса.

Со стороны системы кровообращения и лимфатической системы*: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы*: анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд).

Со стороны сердечно-сосудистой системы*: увеличение интервала QT на ЭКГ, мерцание/трепетание желудочков (см. раздел «Особые указания»).

Метаболические/трофические нарушения*: повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении Дифлюканом® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. Раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, и в одном случае у 42-летнего больного, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение. Больной был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 часов.

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

Флуконазол выводится, в основном, с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Антикоагулянты, как и другие препараты-грибковые средства – производные азола, флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. мерцание/трепетание желудочков (*torsade de pointes*). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

Циклоспорин: у пациентов с трансплантацией почки, применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако, при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется мониторировать концентрацию циклоспорина в крови.

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

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола раз в неделю - AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

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

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизид а и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса приводит к повышению сывороточных концентраций последнего. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус и флуконазол, следует тщательно наблюдать.

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

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение концентраций зидовудина, которое, вероятно, обусловлено снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

При применении ВИЧ-инфицированным пациентам зидовудина в дозе 200 мг каждые 8 часов в течение 7 дней в сочетании с флуконазолом в дозе 400 мг/сут или без него с интервалом в 21 день между двумя схемами, установлено значительное повышение AUC зидовудина (74%) при одновременном применении с флуконазолом. Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. При одновременном назначении флуконазола, в случае отсутствия достоверной информации, необходимо соблюдать осторожность. Больных следует тщательно наблюдать.

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Особые указания

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Больных, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить.

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

Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия»).

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание/трепетание желудочков отмечали очень редко у серьезно больных с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении Дифлюкана® 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч., но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

Дифлюкан® - раствор для внутривенного введения совместим со следующими растворами:

- 20% раствор глюкозы
- раствор Рингера
- раствор Хартманна
- раствор калия хлорида в глюкозе
- 4,2% раствор натрия бикарбоната
- аминофузин
- изотонический физиологический раствор.

Дифлюкан® можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой

Опыт применения Дифлюкана® свидетельствует о том, что нарушение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с применением препарата, мало вероятно.

Форма выпуска

- Капсулы 50 мг: по 7 капсул в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
- Капсулы 100 мг: по 7 капсул в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
- Капсулы 150 мг: по 1 или 4 капсулы в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
- Раствор для внутривенного введения 2 мг/мл; по 25 мл, 50 мл, 100 мл или 200 мл раствора во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренном резиновой пробкой и обжатом алюминиевым колпачком с пластиковой вставкой типа «flip off». Флакон снабжен пластиковым держателем. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
- Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 50 мг/5 мл или 200 мг/5 мл в пластиковом (ПЭВП) флаконе с завинчивающейся крышкой, предохраняющей от доступа детей и состоящей из внешней (ПЭВП) и внутренней (ПП) частей с прокладкой с полимерным покрытием, а также снабженной пластмассовым кольцом для контроля первого вскрытия. По 1 флакону вместе с пластиковой мерной ложкой и инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

- Капсулы: 5 лет.
 - Раствор для внутривенного введения: 5 лет.
 - Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: 3 года.
- Готовую суспензию использовать в течение 14 дней.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

- Капсулы: при температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте.
- Раствор для внутривенного введения: при температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте. Не допускать замораживания.
- Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: при температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте. Готовую суспензию хранить при температуре не выше 30°C, не замораживать.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«Пфайзер ПГМ», Франция
Юридический адрес: Зон Эндюстриэль, 29 Рут де Эндюстри, 37530 Посэ-Сюр-Сиз, Франция.

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»:

Москва, 123317, Пресненская набережная, 10, комплекс «Башня на набережной», блок С.

Тел.: +7(495) 258 55 35,

Факс.: +7 (495) 258 55 38.

CD 180 – 7 Oct, 2003

CD 205 – 13 Febr, 2004

RUS/DIFL/I-2006 – 01 Febr, 2006 (15.12.2006)