

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ **(FLUCONAZOLE-DARNITSA)**

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 мл розчину містить флуконазолу 2 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТХ J02A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів, потужний селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Кумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову

активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу у дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на рівень ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозі 200–400 мг на добу не проявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів або у відповідь на стимуляцію АКТГ у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або багаторазово не впливає на метаболізм антипірину.

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C.krusei* є до нього резистентною.

Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакодинаміка–Фармакокінетика.

Відповідно до результатів досліджень на тваринах, існує кореляція між мінімальною інгібуючою концентрацією та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, є лінійна залежність між АUC та дозою флуконазолу (приблизно 1:1). Також є прямий, але недостатній зв'язок між АUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемії. Аналогічне лікування інфекцій, спричинених штамми, до яких флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що має

♥ Аптека інтернет це ♥

негативний вплив на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці. Повідомляли про випадки розвитку суперінфекції *Candida spp.*, іншими, відмінними від *C. Albicans*, видами, що часто є нечутливими до флуконазолу (наприклад *Candida krusei*). Для лікування таких випадків слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Розподіл.

Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11–12 %).

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до концентрації лікарського засобу у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г у пацієнтів із захворюваннями нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

Метаболізм.

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є селективним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Екскреція.

Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина лікарського засобу виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркуючих метаболітів не виявлено.

Тривалий період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові дає можливість його разового застосування при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Діти.

Дані з фармакокінетики були оцінені у 113 дітей під час 5 досліджень: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження з участю недоношених новонароджених.

Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років АUC становила близько 38 мкг × годину/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу із плазми крові варіював між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення із плазми крові, що становив приблизно 24 години, був після разового застосування флуконазолу. Цей показник є зіставним з періодом напіввиведення флуконазолу із плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями з участю 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (від 9 до 36 годин); середня вага при народженні становила 900 г (від 750 до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) в перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (27–68) на

13-й день. Площа під кривою (мкг × год/мл) становила 271 (173–385) у перший день, збільшилася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетичне дослідження проводили з участю 22 пацієнтів (віком від 65 років), які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 учасників одночасно застосовували діуретики. C_{max} становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. Середня AUC становила $76,4 \pm 20,3$ мкг × годину/мл. Середній період напіввиведення – 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно із аналогічними у здорових добровольців молодшого віку. Одночасне застосування діуретиків не мало значного впливу на C_{max} та AUC. Також кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток флуконазолу, що екскретувався із сечею у незміненому вигляді (0–24 години, 22 %) та нирковий кліренс флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) у пацієнтів даної вікової групи були нижчими, ніж аналогічні показники у молодших добровольців. Тому зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку залежать від параметрів функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Флуконазол-Дарниця показаний для лікування таких грибкових інфекцій у дорослих як:

- криптококовий менінгіт;
- кокцидіоїдоз;
- інвазивні кандидози;
- кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;
- хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії.

♥ Аптека інтернет це ♥

Флуконазол-Дарниця показаний для профілактики таких захворювань у дорослих як:

- рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;
- рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;
- профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, чи у пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Флуконазол-Дарниця застосовують дітям від народження для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Лікарський засіб можна застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку.

Терапію лікарським засобом можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; після отримання результатів антибактеріальну терапію слід скоригувати відповідним чином.

Протипоказання.

Гіперчутливість до флуконазолу, до інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які отримують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд. Повідомляли про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует», у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Контрольоване дослідження продемонструвало, що одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин. Через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTс, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлене подовження інтервалу QTс. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих лікарських засобів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол. Сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане.

Пімозид та хінідин. Сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричиняти подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

Еритроміцин. Одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку

кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане.

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин. Флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів.

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.

Аміодарон. Одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до подовження інтервалу QT. Флуконазол слід з обережністю застосовувати разом з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози флуконазолу (800 мг).

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Дослідження взаємодії продемонстрували, що пероральне застосування флуконазолу одночасно із вживанням їжі, прийомом циметидину, антацидів або з подальшим опроміненням усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу.

Рифампіцин. Одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та помірним інгібітором CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором CYP2C19. Окрім спостережуваних/ документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні із флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації лікарських засобів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення.

Альфентаніл. При одночасному застосуванні альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровими добровольцями спостерігалось двократне збільшення AUC₁₀, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін. Флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В. Одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом призвело до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох лікарських засобів при системній інфекції *A. fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти. Як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні з подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, тріазолам. Призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200

мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг на добу та 0,25 мг тріазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та тріазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів тріазоламу.

Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін. Флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії лікарського засобу.

Блокатори кальцієвих каналів. Деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб. При одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) та целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 % та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід. Одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, не зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл. Повідомляли про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні з участю 12 здорових добровольців було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що

метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих лікарських засобів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У разі значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Олапариб. Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендоване. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу слід обмежувати дозами 200 мг 2 рази на добу.

Імуносупресори (наприклад, циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус).

Циклоспорин. Флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення AUC циклоспорину в 1,8 раза. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус. Хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус. Флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та P-глікопротеїном. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус. Флуконазол може підвищувати концентрацію такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан. Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (E-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Метадон. Флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При одночасному застосуванні з флуконазолом C_{\max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно із такими показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{\max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно із такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може бути потрібним коригування дози НПЗП.

Фенітоїн. Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та C_{\min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізолон. Повідомляли про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізолону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізолону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого періоду одночасно застосовують флуконазол та преднізолон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин. Флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомляли про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір. Флуконазол підвищує AUC та C_{\max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці

ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини. При одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

Теофілін. У плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії лікарських засобів застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб. Вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад, флуконазол). Тому рекомендовано зменшити дозу тофацитинібу до 5 мг 1 раз на добу в комбінаціях з цими лікарськими засобами.

Алкалоїди барвінку. Хоча відповідних досліджень не проводили, флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкрістину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А. Повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноеву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9 та CYP3A4). Одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 %

♥ Аптека інтернет це ♥

(90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин. Флуконазол підвищує C_{max} та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин. У ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви. Проводили 2 фармакокінетичних дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Івакафтор. Супутнє застосування з івакафтором, підсилювачем муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності, підвищує експозицію івакафтора в 3 рази, а гідроксиметилівакафтора (M1) – у 1,9 рази. Для пацієнтів, які одночасно застосовують помірні інгібітори СYP3A, такі як флуконазол і еритроміцин, рекомендується зниження дози івакафтора до 150 мг 1 раз на добу.

Особливості застосування.

Дерматофітія. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не переважає гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому лікарській засіб не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

Криптококоз. Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу інших локалізацій (наприклад, легеневого криптококозу та криптококозу шкіри) недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Глибокі ендемічні мікози. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок лікарський засіб слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Недостатність надниркових залоз. Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, також може спричинити недостатність флуконазолу, хоча таке спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізолоном, описана в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функції печінки лікарський засіб слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У разі, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було виявлено її певної залежності від загальної добової дози лікарського засобу, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

Серцево-судинна система. Деякі азоли, у тому числі і флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (I_{kr}). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших

лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися шляхом пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні лікарського засобу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із важкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTс та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTс при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується.

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомляли про розвиток таких ексфолюативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування лікарського засобу слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій.

Цитохром P450. Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та лікарські засоби з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу.

Важлива інформація про допоміжні речовини. Лікарський засіб містить 0,9 % розчин натрію хлориду. Кожні 200 мг (флакон по 100 мл) містять по 15 ммоль іонів натрію (0,145 ммоль натрію в 1 мл) та хлору, що слід брати до уваги при призначенні пацієнтам, яким необхідно обмежити вживання натрію та рідини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

За даними обсерваційного дослідження, існує підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом I триместру вагітності. Повідомляли про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брадифренію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком нагальної потреби.

Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю.

Період годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації, ніж у плазмі крові. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше.

Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні його у високих дозах.

Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у лікарському засобі і будь-які потенційні побічні ефекти лікарського засобу або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування лікарського засобу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Доза флуконазолу залежить від виду і тяжкості грибкової інфекції.

При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Лікарський засіб застосовувати внутрішньовенно шляхом інфузії. Немає необхідності у зміні добової дози лікарського засобу при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки.

Розчин для інфузій слід вводити зі швидкістю, що не перевищує 10 мл/хв.

Сумісність лікарського засобу.

Лікарський засіб сумісний з такими розчинами, як:

- 5 % та 20 % розчин глюкози;
- розчин Рінгера;
- розчин Хартмана;
- розчин калію хлориду у глюкозі;
- 4,2 % та 5 % розчин натрію бікарбонату;

♥ Аптека інтернет це ♥

- 3,5 % розчин амінозину;
- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- діалафлекс (6,36 % розчин для інтраперитонеального діалізу).

Флуконазол можна вводити в інфузійну систему разом з одним із зазначених вище розчинів. Хоча випадки неспецифічної несумісності лікарського засобу з іншими засобами не описані, не рекомендується змішувати флуконазол з іншими лікарськими засобами перед інфузією.

Розчин для внутрішньовенних інфузій призначений лише для разового застосування. Розведення слід здійснювати в асептичних умовах. Розчин необхідно перевірити на наявність сторонніх частинок та зміну забарвлення. Розчин слід використовувати лише тоді, коли він прозорий та не містить сторонніх частинок. Невикористані залишки лікарського засобу необхідно знищити.

Дорослі.

Криптококоз.

– Лікування криптококового менінгіту: рекомендована навантажувальна доза становить 400 мг у перший день, підтримуюча доза – 200–400 мг/добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6–8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

– Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: рекомендована доза лікарського засобу становить 200 мг/добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіодоз. Рекомендована доза становить 200–400 мг/добу. Тривалість лікування – 11–24 місяці чи довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту може бути доцільним застосування дози 800 мг/добу.

Інвазивні кандидози. Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день, підтримуюча доза – 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

♥ Аптека інтернет це ♥

- Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100–200 мг/добу. Тривалість лікування становить 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.
- Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100–200 мг/добу. Тривалість лікування становить 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.
- Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг/добу протягом 7–21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування можна збільшити.
- Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг/добу протягом 14 днів.
- Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг/добу. Тривалість лікування – до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження імунітету.

Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик його розвитку.

- Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100–200 мг/добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування є необмеженою для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. Рекомендована доза становить 200–400 мг. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм³.

Пацієнти літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функції нирок (див. нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться з організму переважно з сечею у незміненому вигляді. При разовому застосуванні коригувати дозу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушенням функцій нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у перший день

лікування слід застосовувати початкову дозу 50–400 мг залежно від показань. Після цього добову дозу (залежно від показань) слід розраховувати відповідно до таблиці:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток від рекомендованої дози
> 50	100 %
≤ 50 (без діалізу)	50 %
Безперервний діаліз	100 % після кожного діалізу

Пацієнти, які перебувають на безперервному діалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного діалізу. У день, коли діаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цієї категорії пацієнтів недостатньо.

Діти.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Флуконазол застосовувати 1 раз на добу.

Дозування лікарського засобу дітям із порушенням функції нирок наведено вище. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю (див. нижче інформацію щодо застосування новонародженим, у яких часто спостерігається первинна незрілість нирок).

Діти віком від 12 років.

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза лікарського засобу (для дорослих або для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг дітям призводить до досягнення зіставної системної експозиції.

Діти віком від 28 днів до 11 років.

♥ Аптека інтернет це ♥

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза –3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати в перший день з метою більш швидкого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза лікарського засобу становить 6–12 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза лікарського засобу становить 6 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза лікарського засобу становить 3–12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти віком від народження до 27 днів.

У новонароджених флуконазол виводиться з організму повільно. Дані з фармакокінетики, на яких базуються дози для доношених новонароджених, зазначені нижче, наведено в розділі «Фармакокінетика».

– Доношені новонароджені віком від 0 до 14 днів: дози, аналогічні зазначеним вище для дітей віком від 28 днів до 11 років, слід застосовувати кожні 72 години. Не слід перевищувати максимальну дозу, що становить 12 мг/кг кожні 72 години.

– Доношені новонароджені віком від 15 до 27 днів: дози, аналогічні зазначеним вище для дітей віком від 28 днів до 11 років, слід застосовувати кожні 48 годин. Не слід перевищувати максимальну дозу, що становить 12 мг/кг кожні 48 годин.

Діти. Лікарський засіб можна застосовувати дітям від народження.

Передозування.

Отримано повідомлення про передозування флуконазолом; одночасно повідомляли про галюцинації та параноїдальну поведінку.

При передозуванні потрібно провести симптоматичну підтримуючу терапію та у разі необхідності промити шлунок.

Флуконазол значною мірою екскретується з сечею; форсований діурез може прискорити виведення лікарського засобу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Найчастіше ($> 1/10$) повідомляли про такі побічні реакції: головний біль, абдомінальний біль, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

Нечасто: вертиго.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Часто: біль у черевній порожнині, нудота, діарея, блювання.

Нечасто: запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази.

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну.

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

З боку обміну речовин, метаболізму:

Нечасто: зниження апетиту.

♥ Аптека інтернет це ♥

Рідко: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

З боку нервової системи:

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, парестезія, запаморочення, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку психіки:

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку серцево-судинної системи:

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку крові та лімфатичної системи:

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи:

Рідко: анафілаксія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

Часто: висипання.

Нечасто: медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, свербіж, підвищене потовиділення.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

Невідомо: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

♥ Аптека інтернет це ♥

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти. Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень з участю дітей зіставні з такими у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Особливостей щодо несумісності лікарського засобу не відзначено. Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємкості, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦА (FLUCONAZOLE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: флуконазол;

1 мл раствора содержит флуконазола 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковый препарат класса триазолов, мощный селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювания, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Кумуляция 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 Р450, чем к разным системам ферментов цитохрома Р450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или в ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследования взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность в отношении наиболее часто встречающихся видов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* является резистентной к нему.

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против

эндемичных плесневых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакодинамика-Фармакокинетика.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией 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 положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогичное лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию, является 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 имеет отрицательное влияние на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщали о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими, отличительными от *C. Albicans*, видами, часто нечувствительными к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Фармакокинетика.

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны при внутривенном и пероральном применении.

Распределение.

Объем распределения приблизительно равен общему содержанию жидкости 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 лекарственного средства 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 у здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г у пациентов с заболеваниями ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

Метаболизм.

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, лишь 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19.

Экскреция.

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

Длительный период полувыведения лекарственного средства из плазмы крови дает возможность его разового применения 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 снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени - путем интраперитонеального диализа.

Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Дети.

Данные по фармакокинетике были оценены у 113 детей во время 5 исследований: 2 исследования разового применения, 2 исследования многократного применения и 1 исследование при участии недоношенных новорожденных.

После введения 2–8 мг/кг флуконазола детям с 9 месяцев до 15 лет AUC составляла около 38 мкг × час/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировал между 15 и 18 часами; объем распределения составлял 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, который составил примерно 24 часа, был после разового применения флуконазола. Этот показатель сопоставим с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после однократного применения дозы 3 мг/кг внутривенно детям с 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у пациентов этой возрастной группы составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола новорожденным ограничивается фармакокинетическими исследованиями при участии 12 недоношенных детей со сроком гестации примерно 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 часа (от 9 до 36 часов); средний вес при рождении составлял 900 г (от 750 до 1100 г). Для 7 пациентов протокол исследования был выполнен. Максимум 5 внутривенных инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (44–185) в первый день, затем снизился до 53 часов (30–131) на 7-й день и до 47 (27–68) на 13-й день. Площадь под кривой (мкг × час/мл) составляла 271 (173–385) в первый день, увеличилась до 490 (292–734) на 7-й день, затем снизилась до 360 (167–566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составил 1183 (1070–1470) в первый день, увеличивался до 1184 (510–2130) на 7-й день и до 1328 (1040–1680) на 13-й день.

Пациенты пожилого возраста.

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов (старше 65 лет), которые применяли 50 мг флуконазола перорально. 10 участников одновременно применяли диуретики. C_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась на протяжении 1,3 часа после применения флуконазола. Средняя AUC составляла $76,4 \pm 20,3$ мкг × час/мл. Средний период полувыведения – 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело

значительного влияния на C_{\max} и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, который экскретировался 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 аналогичных показателей у более молодых добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функций почек.

Клинические характеристики.

Показания.

Флуконазол-Дарница показан для лечения таких грибковых инфекций у взрослых как:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидоз;
- инвазивные кандидозы;
- кандидозы 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.

Флуконазол-Дарница 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, у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Флуконазол-Дарница применяют детям с рождения для лечения кандидозов слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз

пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Лекарственное средство можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию лекарственным средством можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к флуконазолу, к другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые получают флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).

Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

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. Контролируемое исследование продемонстрировало, 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 QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин. Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было обнаружено удлинение интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих лекарственных средств. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки 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 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, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. 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 сердечной смерти. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

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 может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как

следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

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

Амиодарон. Одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Флуконазол следует с осторожностью применять вместе с амиодароном, особенно при назначении высокой дозы флуконазола (800 мг).

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследование взаимодействия продемонстрировали, что пероральное применение флуконазола одновременно с употреблением пищи, приемом циметидина, антацидов или с последующим облучением всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращало 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 лекарственных средств 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 здоровыми добровольцами наблюдалось двукратное увеличение AUC_{10} , возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может быть необходима 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 лекарственных средств 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. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

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 в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 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 надзор 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 лекарственного средства.

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

Целекоксиб. При одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) 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 лекарственные средства можно применять одновременно, несмотря на 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, в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев 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 лекарственных средств следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня

креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб. Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапариба; их одновременное применение не рекомендовано. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапариба следует ограничивать дозами 200 мг 2 раза в сутки.

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 лекарственные средства можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

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

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

Такролимус. Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении вследствие угнетения 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 до его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендовано 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 (НПВП). При одновременном применении с флуконазолом C_{\max} и AUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно по сравнению с такими 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 такими 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 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 плазме крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

Преднизолон. Сообщали о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизолона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшая после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизолона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного периода одновременно применяют флуконазол и преднизолон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после прекращения применения флуконазола.

Рифабутин. Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщали 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 P-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и 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 (хлорпропада, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин. В плацебо-контролируемом исследовании взаимодействия лекарственных средств применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18 %. За пациентами, которые применяют теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить наблюдение на предмет выявления признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Тофацитиниб. Влияние тофацитиниба возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и мощного ингибирования CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими лекарственными средствами.

Алкалоиды барвинка. Хотя соответствующих исследований не проводили, 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. Сообщали, 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, исчезнувшего 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) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC_T 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 к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения относительно развития 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, которые применяют 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 разовом применении в дозах 1200 и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий обнаружено не было.

Пероральные контрацептивы. Проводили 2 фармакокинетических исследования многократного применения флуконазола и комбинированного перорального контрацептива. 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 1 раз в сутки.

Особенности применения.

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

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций относительно дозового режима 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 лекарственное средство следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, также может вызывать недостаточность флуконазола, хотя такое наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизолоном, описанная в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени лекарственное средство 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 лекарственного средства, длительности 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 на предмет 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. Флуконазол удлиняет интервал QT путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I_{kr}). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например амиодарона) может усиливаться путем ингибирования фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщали об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении лекарственного средства. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Лекарственное средство 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 сообщали 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, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение лекарственного средства 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 мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и лекарственные средства с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

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

Важная информация о вспомогательных веществах. Лекарственное средство содержит 0,9 % раствор натрия хлорида. Каждый 200 мг (флакон по 100 мл) содержат по 15 ммоль ионов натрия (0,145 ммоль натрия в 1 мл) и хлора, что следует принимать во внимание при назначении пациентам, которым необходимо ограничить употребление натрия и жидкости.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра беременности. Сообщали о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брадифрению, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400–800 мг/сутки) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

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 угрожают жизни.

Период кормления грудью.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает более низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, которая составляет 200 мг или меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении его в высоких дозах.

Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в лекарственном средстве и любые потенциальные побочные эффекты лекарственного средства или основного заболевания матери для ребенка, который получает грудное вскармливание.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении лекарственного средства. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции.

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

Лекарственное средство применять внутривенно путем инфузии. Нет необходимости в изменении суточной дозы лекарственного средства при изменении пути его применения с перорального на внутривенный и наоборот.

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

Совместимость лекарственного средства.

Лекарственное средство 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 аминозина;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- диалафлекс (6,36 % раствор для интраперитонеального диализа).

Флуконазол можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из указанных выше растворов. Хотя случаи неспецифической несовместимости лекарственного средства с другими средствами не описаны, не рекомендуется смешивать флуконазол с другими лекарственными средствами перед инфузией.

Раствор для инфузий предназначен только для разового применения. Разведение следует проводить в асептических условиях. Раствор необходимо проверить на наличие посторонних частиц и изменение цвета. Раствор следует использовать только тогда, когда он прозрачен и не

содержит посторонних частиц. Неиспользованные остатки лекарственного средства необходимо уничтожить.

Взрослые.

Криптококкоз.

– Лечение криптококкового менингита: рекомендуемая нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день, поддерживающая доза – 200–400 мг/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 лекарственного средства составляет 200 мг/сутки в течение неограниченного времени.

Кокцидиоидоз. Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг/сутки. Продолжительность лечения – 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/сутки.

Инвазивные кандидозы. Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день, поддерживающая доза – 400 мг/сутки. Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых.

– Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг/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/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/сутки в течение 7–21 дня. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.

– Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг/сутки в течение 14 дней.

– Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50–100 мг/сутки. Продолжительность лечения – до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

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

– Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100–200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения является неограниченной для пациентов с подавленным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг. 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. ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится из организма преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу не нужно. 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:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендованной дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Непрерывный диализ	100 % после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на непрерывном 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.

Пациенты с нарушением функции печени.

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно.

Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

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

Дозирование лекарственного средства детям с нарушениями функции почек приведено выше. Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью (см. ниже информацию по применению новорожденным, у которых часто наблюдается первичная незрелость почек).

Дети с 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 с 28 дней до 11 лет.

Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сутки, поддерживающая доза – 3 мг/кг/сутки. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза лекарственного средства составляет 6–12 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза лекарственного средства составляет 6 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза лекарственного средства составляет 3–12 мг/кг/сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

Дети 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».

– Доношенные новорожденные с 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.

– Доношенные новорожденные с 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. Лекарственное средство можно применять детям с рождения.

Передозировка.

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидальном поведении.

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

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

Побочные реакции.

Чаще всего (> 1/10) сообщали о таких побочных реакциях: головная боль, абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение

♥ Аптека интернет це ♥

уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

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 органов слуха и вестибулярного аппарата:

Нечасто: вертиго.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: боль в животе, тошнота, диарея, рвота.

Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы.

Нечасто: холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

Со стороны обмена веществ, метаболизма:

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны психики:

Нечасто: бессонница, сонливость.

♥ Аптека интернет це ♥

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы:

Редко: анафилаксия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Часто: высыпания.

Нечасто: медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, зуд, повышенное потоотделение.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

Неизвестно: медикаментозная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

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.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет

♥ Аптека інтернет це ♥

продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Особенностей относительно несовместимости лекарственного средства не отмечено. Не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами в одной емкости, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка.

По 100 мл во флаконе; по 1 флакону в пачке; по 100 мл во флаконах.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

♡ Аптека інтернет це♡