

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.05.2015 № 277

Реєстраційне посвідчення
№ UA/H/391/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ – ДАРНИЦЯ
(FLUCONAZOLE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 мл розчину містить: флуконазол - 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 різноманітних 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 виявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів чи у відповідь на стимуляцію АКТГ у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово чи 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.

ОРИГІНАЛ

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, існує лінійна залежність між AUC та дозою флуконазолу (приблизно 1:1). Також існує прямий, але недостатній зв'язок між AUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемії. Аналогічно лікування інфекцій, спричинених штамами, до яких флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють численні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що має негативний вплив на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці. Повідомлялося про випадки розвитку суперінфекції *Candida spp.*, іншими ніж *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 препарату 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 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 препарату 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 препарату з плазми крові дає можливість разового застосування препарату 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 знизити 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 за участю недоношених новонароджених.

Після введення 2-8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років AUC 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 за 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 знизився до 53 годин (30-131) на 7 день та до 47 (27-68) на 13 день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173-385) в перший день, збільшилася до 490 (292-734) на 7 день, потім знизилася до 360 (167-566) на 13 день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070-1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510-2130) на 7 день та до 1328 (1040-1680) на 13 день.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетичне дослідження проводили за 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 очевидно залежать від параметрів функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування у дорослих таких захворювань, як:

- криптококовий менінгіт;
- кокцидіодоз;

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

Профілактика у дорослих таких захворювань, 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).

Препарат 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. Препарат можна застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку.

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

Протипоказання.

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

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.

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд. Повідомлялося 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 QTc, 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 виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг 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 препаратів. 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 знизити 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 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.

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

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.

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 препаратів 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. Під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям 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 препаратів 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 повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні із подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, ймовірно, 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, триаолом. 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 рази відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триаолому перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 рази відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триаолому спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триаолому.

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 спричинює 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 препарату.

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 білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл. Повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні за 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 препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У разі значного

підвищення рівня креатинінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

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 у 1,8 раза. Ці препарати 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, ймовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати 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 (Е-31 74), що обумовлює 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. 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 сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізолон. Повідомлялося 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, ймовірно, 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 повідомлялося 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 досліджувалися, 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 препаратів застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну в 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.

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

Вітамін А. Повідомлялося, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву 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 в перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{\max} та AUC_T вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (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 трьохстороннього 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 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви. Проводилося 2 фармакокінетичних дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептиву. 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 контрацептиву.

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 препарат 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 паракокцидіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

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

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалось 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 відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, 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 астенія, 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 й флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими 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.

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

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

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфоліативних 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 препарату 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 повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

Цитохром Р450. Флуконазол є потужним інгібітором ферменту СYP2C9 та помірним інгібітором ферменту СYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту СYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю СYP2C9, СYP2C19 та СYP3A4.

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

Допоміжні речовини. Препарат 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.

Дані, отримані при разовому або повторному застосуванні флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брадифренію, дисплазію вухної 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 кокцидіоїдозу. 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. 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 високих доз флуконазолу.

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

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

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування препарату. 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 грибової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Препарат застосовують внутрішньовенно шляхом інфузії. Немає необхідності у зміні добової дози препарату 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 препарату.

Препарат 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;
- 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 препарату з іншими засобами не описані, не рекомендується змішувати флуконазол з іншими препаратами 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 препарату 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 препарату становить 200 мг/добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдоз. 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.

– 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 функцій нирок (див. нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться з організму переважно з сечею у незмінену вигляді. При разовому застосуванні коригувати дозу препарату 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 показання. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до нижченаведеної таблиці:

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

Пацієнти, які перебувають на регулярному 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 функцій печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій 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 застосовують 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушенням функцій 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 препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно із 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.

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 препарату 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 препарату становить 6 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату 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 один. Не слід перевищувати максимальну дозу, що становить 12 мг/кг кожні 48 годин.

Діти. Препарат застосовують дітям від народження.

Передозування.

Отримано повідомлення про передозування флуконазолом; одночасно повідомлялося 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 препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями є головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Розлади з боку імунної системи: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення: безсоння, сонливість.

Розлади з боку нервової системи: головний біль, судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку, тремор.

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

Розлади з боку серця: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

Гепатобіліарні розлади: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубину, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Особливостей щодо несумісності препарату не відзначено. Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємкості, окрім зазначених в 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 його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষа та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

Текст узгоджено

08.04.2015