

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ

(FLUCONAZOL)

Склад:

діюча речовина: флуконазол

1 мл розчину містить 2 мг флуконазолу;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол — протигрибковий засіб класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол більш селективний до грибових 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 на відповідь на стимуляцію адренкортикотропного гормону (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 щодо видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, тоді як *C. krusei* та *C. auris* стійкі до флуконазолу. Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) та епідеміологічне порогове значення, визначені EUCAST [Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості] для флуконазолу, стосовно *C. Guilliermondii* вищі, ніж стосовно *C. Albicans*.

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*.

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей.

Відповідно до результатів досліджень на тваринах, існує кореляція між мінімальною інгібуючою концентрацією й ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. За даними клінічних досліджень, існує лінійна залежність між AUC і дозою флуконазолу (приблизно 1:1). Також існує прямий, але недостатній зв'язок між AUC або дозою і позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою — кандидемії. Аналогічно лікування інфекцій, спричинених штамами, для яких визначено високу мінімальну інгібуючу концентрацію флуконазолу, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють численні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол має високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці.

У зазвичай чутливих видів *Candida* найчастіше є механізм розвитку резистентності, в якому задіяні цільові ферменти азолів, відповідальні за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути обумовлена мутаціями, посиленням продукування ферменту, механізмами ефлюксу препарату або розвитком компенсаторних шляхів. Повідомлялося про випадки розвитку кандидозної суперінфекції *Candida spp.*, спричиненої іншими, ніж *C. albican*, видами, що часто мають знижену чутливість (*C. glabrata*) або резистентність до флуконазолу (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*). Для лікування таких інфекцій слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби.

Механізми резистентності ще не до кінця вивчені в деяких природно стійких (*C. krusei*) або нових (*C. auris*) видів *Candida*.

Контрольні точки, визначені EUCAST.

За результатами досліджень фармакокінетики/фармакодинаміки, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу щодо мікроорганізмів роду *Candida* (Супровідний роз'яснювальний документ EUCAST для флуконазолу (2020) — версія 3. Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості. Протигрибкові засоби. Таблиці контрольних точок для інтерпретації МІК, версія 10.0, набув чинності 04.02.2020). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані із певним

видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, і на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини.

Контрольні точки для флуконазолу щодо мікроорганізмів роду *Candida*

Контрольні точки, пов'язані із певним видом, S ≤ / R > у мг/л						Контрольні точки, не пов'язані з певним видом ^a , S ≤ / R > у мг/л
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = чутливий

R = резистентний

a — Контрольні точки, що не пов'язані із певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією. Вони досліджувалися лише у мікроорганізмів, у яких не існує специфічної контрольної точки.

-- Дослідження чутливості не рекомендовані, оскільки цей вид не є метою медикаментозної терапії.

* Усі показники *C. glabrata* в категорії I. Види *C. glabrata* слід оцінювати як резистентні, коли МІК перевищує 16 мг/л. Категорія чутливості (≤ 0,001 мг/л) використовується лише для запобігання помилковій класифікації штамів I як штамів S. I — чутливий за умови підвищеної експозиції: мікроорганізм належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» у разі, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки експозиція препарату була збільшена за рахунок корекції режиму дозування або його концентрації у вогнищі інфекції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу подібні при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень флуконазолу у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату натщесерце. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на 4-5 добу лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що у двічі перевищує звичайну добову дозу.

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 подібний до концентрації препарату у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий 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 — 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 — 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 при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

Біотрансформація.

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

Виведення.

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. Циркулюючих 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 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 %.

Лактація.

Концентрації флуконазолу у плазмі і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали у ході фармакокінетичного дослідження за участю десяти жінок у періоді лактації, які тимчасово або постійно припинили годувати своїх немовлят

грудьми. У материнському молоці флуконазол виявили у середній концентрації приблизно 98 % від тої, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям з материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої пікової концентрації у молоці, що дорівнює 0,39 мг/кг/добу, становить приблизно 40 % від дози, рекомендованої новонародженим (віком < 2 тижнів), або 13 % від дози, рекомендованої немовлятам для лікування кандидозу слизових оболонок.

Діти.

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

Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років AUC становила близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення з плазми крові, що становив приблизно 24 години, був після разового застосування флуконазолу. Цей показник є порівняним з періодом напіввиведення флуконазолу з 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 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-й день та до 47 (27–68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173–385) в перший день, збільшилася до 490 (292–734) на 7-й день, потім знизилася 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 за участю 22 пацієнтів віком від 65 років, які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 пацієнтів одночасно застосовували діуретини. C_{max} становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. AUC у середньому становила $76,4 \pm 20,3$ мкг*год/мл. Середній період напіввиведення — 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники вищі порівняно з 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 незмінену 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 функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування таких грибкових інфекцій у дорослих:

- 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.

Профілактика таких захворювань у дорослих:

- рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів із 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, або у пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Флуконазол можна застосовувати 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Протипоказання.

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

Протипоказано одночасне застосування терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол

багаторазово у дозах 400 мг на добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

Протипоказано одночасне застосування флуконазолу і лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту цитохромом (СYP)3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 і 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 застосовували азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У процесі одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTс. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що флуконазол 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 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 і 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 спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу “пірует”. Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане. (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин: одночасне застосування еритроміцину і флуконазолу може призводити до розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія

типу “пірует”) та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації цих лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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 потенційно може призводити до розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу “пірует”) та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів. (див. розділ «Особливості застосування»)

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності:

Аміодарон: одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може збільшувати інтервал QT. З особливою обережністю слід застосовувати таку комбінацію у випадку необхідності одночасного застосування аміодарону та флуконазолу у високих дозах (800 мг).

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

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 і 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: одночасне багаторазове застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в 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 помірним інгібітором ізоферментів 2C9 та 3A4 цитохрому P450 (CYP). Він також є потужним інгібітором ізоферменту CYP 2C19. Додатково до спостережуваних / документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP 2C9, CYP 2C19 та CYP 3A4. 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.

Аброцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної

частини аброцитинібу на 15 %. У разі одночасного застосування з флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу відповідно до інструкції для медичного застосування аброцитинібу.

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось збільшення у 2 рази AUC_{10} , можливо через інгібування CYP 3A4. 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 і через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В: одночасне застосування флуконазолу й амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом дало такі результати: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у процесі цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу і варфарину повідомлялося 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 у 2 рази протромбінового часу, ймовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP 2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або інданедіон. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянта.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаололам: застосування флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг і мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення мідазоламу у 3,7 та 2,2 рази відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг на добу і 0,25 мг триаололаму перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триаололаму у 4,4 та 2,3 рази відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу і триаололаму спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триаололаму.

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 його концентрації та дії препарату.

Блокатори кальцієвих каналів: деякі антагоністи кальцію (наприклад, ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP 3A4. 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) і 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 і 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 взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж у дослідженні за участю 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 й інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються СYP 3A4 (аторвастатин та симвастатин), або СYP 2C9 (флувастатин — зниження печінкового метаболізму статину), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу (дозозалежно). 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 креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Може виникнути потреба у зниженні доз інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, як зазначено в інструкції для медичного застосування статинів.

Ібритиніб: помірні інгібітори СYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та збільшують ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути цієї комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу (2 капсули) та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор (окремо або в комбінації з препаратами такого самого терапевтичного класу): одночасне застосування флуконазолу й івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), збільшило експозицію івакафтору в 3 рази, а експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) — у 1,9 рази. Потрібно знизити дозу івакафтору (який застосовують окремо або в комбінації), як зазначено в інструкції для медичного застосування івакафтору.

Олапариб: помірні інгібітори СYP 3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу, і їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують 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 на 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, відомо, що флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP 3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, ймовірно шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP 3A4 та P-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові майже у 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 з 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 моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Луразидон: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрацію луразидону у плазмі крові. Якщо не можна уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в інструкції для медичного застосування луразидону.

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 з відповідними 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 з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол може підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP 2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може потребуватися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу і 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та мінімальної концентрації у плазмі крові (C_{min}) на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення

розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки при застосуванні преднізону 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 преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, 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 враховувати 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 і 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 здоровим добровольцям флуконазол пролонгував період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду). Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін: 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.

Тофацитиніб: вплив тофацитинібу зростає у разі одночасного застосування з лікарськими засобами, які є помірними інгібіторами CYP3A4 та потужними інгібіторами CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тофацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінаціях з цими препаратами.

Толваптан: експозиція толваптану значно зростала (200 % AUC, 80 % C_{max}), коли толваптан, субстрат CYP3A4, застосовували одночасно з флуконазолом, помірним інгібітором CYP3A4, при цьому значно зростав ризик виникнення побічних реакцій, зокрема значного збільшення діурезу, зневоднення та гострої ниркової недостатності. У разі одночасного призначення слід зменшити дозу толваптану згідно з інструкцією для медичного застосування та регулярно перевіряти стан пацієнта на наявність будь-яких побічних реакцій, пов'язаних із толваптаном.

Алкалоїди барвінку: флуконазол, ймовірно через інгібування CYP3A4, може спричинити

підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомлялося про одиничний випадок, коли після одночасного застосування трансретіноєвої кислоти (кислотна форма вітаміну А) та флуконазолу спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку, що зникли після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP 2C9, CYP 2C19 та CYP 3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) і флуконазолу перорально (400 мг у 1-й день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ [довірчий інтервал]: 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 тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину і 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 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.

Особливості застосування.

Дерматофітія. Для лікування дерматофітії у дітей флуконазол за ефективністю не перевищує гризеофульвін, і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому лікарський 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 паракондідіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Кандидоз. Дослідження показали зростання поширеності інфекцій виду *Candida*, крім *C. albicans*. Вони часто за своєю природою стійкі (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або мають знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати терапії альтернативними протигрибковими засобами внаслідок неефективності лікування. Тому лікарям, які призначають ліки, рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

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

Недостатність надниркових залоз. Кетоназол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це, хоча й рідко, також стосується флуконазолу. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушеннями функції печінки препарат 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 випадках, 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 (наприклад, 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 й 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. 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, таких як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. У пацієнтів із гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю спостерігається підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій і

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 QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане. (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомлялося про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром).

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 випадку розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

Цитохром P450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP 2C9 та CYP 3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP 2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол і препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP 2C9, CYP 2C19 та CYP 3A4. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини. 1 мл лікарського засобу містить 9 мг хлориду натрію (еквівалент 0,154 ммоль натрію). Це слід враховувати, призначаючи препарат пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з жінками, які не приймали флуконазол або отримували місцеві азолі у той самий період.

У повідомленнях про випадки описано вроджені вади розвитку немовлят, матері яких отримували високі дози (від 400 до 800 мг/добу) флуконазолу у період вагітності протягом 3 місяців або більше для лікування кокцидіоїдомікозу. Вроджені вади, що спостерігалися у цих дітей, включають: брахіцефалію, дисплазію вušних раковин, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна та променево-плечовий синостоз. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням флуконазолу і вродженими вадами не встановлений.

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

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

Дані кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування кумулятивною дозою ≤ 150 мг флуконазолу в першому триместрі вагітності, не свідчать про збільшення загального ризику виникнення вад розвитку у плода. В одному великому обсерваційному когортному дослідженні пероральний прийом флуконазолу в першому триместрі був асоційований з невеликим підвищенням ризику розвитку вад опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували місцеві азоли, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози понад 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ від 1,05 до 1,58) при застосуванні 150 мг перорального флуконазолу та 1,98 (95 % ДІ від 1,23 до 3,17) при застосуванні доз флуконазолу понад 450 мг.

Жінки з репродуктивним потенціалом.

Перед початком лікування пацієнтку потрібно проінформованим про потенційний ризик для плода.

Після застосування одноразової дози слід витримати період виведення флуконазолу тривалістю приблизно 1 тиждень (що відповідає 5-6 періодам напіввиведення) до зачаття дитини (див. розділ «Фармакокінетика»).

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації, близької до рівня у плазмі крові.

Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг.

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

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

Фертильність.

Флуконазол не впливає 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 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 грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Флуконазол застосовують, залежно від лікарської форми, перорально або внутрішньовенно шляхом інфузії. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний і навпаки.

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

Сумісність лікарського засобу.

Лікарський засіб сумісний з:

- 5 % та 20 % розчином глюкози;
- розчином Рінгера;
- розчином Хартмана;
- розчином калію хлориду у глюкозі;
- 4,2 % та 5 % розчином натрію бікарбонату;
- 3,5 % розчином амінозину (Aminosyn®);
- 0,9 % розчином натрію хлориду;
- діалексом (6,36 % розчином 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 1-й день, підтримувальна доза — 200-400 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

- Підтримувальна терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг 1 раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдоз. Рекомендована доза становить 200-400 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 11-24 місяці або довше, залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг на добу.

Інвазивні кандидози. Навантажувальна доза становить 800 мг у 1-й день, підтримувальна доза — 400 мг 1 раз на 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 1-й день, підтримувальна доза — 100-200 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 7-21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом.

- Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200-400 мг у 1-й день, підтримувальна доза — 100-200 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 14-30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом.

- Кандидурія: рекомендована доза становить 200-400 мг 1 раз на добу протягом 7-21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом тривалість лікування можна збільшити.

- Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг 1 раз на добу протягом 14 днів.

- Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50-100 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 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 або стравоходу: рекомендована доза становить 100-200 мг 1 раз на добу

або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування необмежена для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. Рекомендована доза становить 200–400 мг 1 раз на добу. 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. “Пацієнти з нирковою недостатністю” нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться з організму переважно із сечею у незміненому вигляді. При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушеннями функції нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у 1-й день лікування слід застосовувати початкову дозу 50–400 мг залежно від показань. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до нижченаведеної таблиці:

<i>Кліренс креатиніну (мл/хв)</i>	<i>Відсоток від рекомендованої дози</i>
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодіалізу)	50 %
Гемодіаліз	100 % після кожного гемодіалізу

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

Пацієнти із порушенням функції печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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 флуконазолу для дітей із порушеннями функції нирок наведено у підрозділі «Пацієнти з нирковою недостатністю» вище. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю (див. нижче 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 флуконазолу

(для дорослих або для дітей) оптимальна для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу вищий порівняно з дорослими. Після застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим і доз 3, 6 та 12 мг/кг дітям досягається порівнянна системна експозиція.

Діти віком від 28 днів до 11 років.

Кандидоз слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг 1 раз на добу, підтримувальна доза — 3 мг/кг 1 раз на добу. Початкову дозу можна застосовувати у 1-й день з метою більш швидкого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза флуконазолу становить 6–12 мг/кг 1 раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання. Підтримувальна терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза флуконазолу становить 6 мг/кг 1 раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза флуконазолу становить 3–12 мг/кг 1 раз на 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.

Флуконазол застосовують дітям від народження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Відомо про випадки передозування флуконазолу, при цьому повідомлялося про галюцинації та параноїдальну поведінку.

При передозуванні необхідно провести симптоматичну підтримувальну терапію та у разі необхідності промити шлунок.

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

Побічні реакції.

У зв'язку з лікуванням флуконазолом повідомлялося про медикаментозну реакцію з еозинofilією і системними проявами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази в крові, висипання.

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 системи крові та лімфатичної системи:

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи:

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади:

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, парестезія, запаморочення, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: вертиго.

З боку серця.

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту.

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

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

Гепатобіліарні розлади.

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, свербіж, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

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 процесі клінічних досліджень за участю дітей порівнянні з такими у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття контейнера.

Засіб слід негайно використати після відкриття упаковки. Будь-яку кількість невикористаного розчину для інфузій слід знищити.

Якщо засіб не застосовується негайно, за термін та умови його зберігання під час застосування відповідає користувач; зазвичай таке зберігання препарату повинно тривати не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Особливостей щодо несумісності флуконазолу не відзначено. Не слід змішувати флуконазол в одній ємності з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 100 мл у контейнері, по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 82111, Львівська обл., м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85.

Заявник.

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 82111, Львівська обл., м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85.