ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ

(FluconazolE-dARNITSA)

Склад:

діюча речовина: fluconazole;

1 капсула містить флуконазолу 50 мг, 100 мг або 150 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом та кришечкою білого кольору. Вміст капсули – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТХ J02A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 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 Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Чутливість *in vitro.* Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів

Candida, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*).

C. glabrata демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C. krusei* є до нього резистентною. Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних плісняві грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень лікарського засобу у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівень флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні лікарського засобу. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування лікарського засобу при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому лікарського засобу. Концентрація лікарського засобу у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі 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 є подібним до концентрації лікарського засобу 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.

Біотрансформація. Флуконазол метаболізується незначною мірою – лише приблизно 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді Флуконазол є селективним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Екскреція. Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина лікарського засобу виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено. Тривалий період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові дає можливість разового застосування лікарського засобу при вагінальному кандидозі, а також застосування лікарського засобу 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.

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 і меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу

тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Пацієнти літнього віку.

Зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку, очевидно, залежать від параметрів функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Лікування: криптококовий менінгіт; кокцидіоїдоз; інвазивні кандидози; кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки, стравоходу, кандидурію, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевих стоматологічних гігієнічних засобів; вагінальний кандидоз, гострий або рецидивуючий, коли місцева терапія не є доцільною; кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною; дерматомікози, включаючи мікоз стоп, гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай, кандидозні інфекції шкіри, коли системна терапія є доцільною; дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

Профілактика: рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку; рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік); профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Діти.

Лікування: криптококовий менінгіт; кандидози слизових оболонок; інвазивні кандидози.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом.

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

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

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до інших компонентів лікарського засобу;

– одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/доба та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування);

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд: 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 застосовували 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 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 (див. розділ «Протипоказання»).

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 (див. розділ «Протипоказання»).

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 цих лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів не рекомендується.

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 «піруует») 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 призвести до подовження інтервалу QT. Флуконазол слід з обережністю застосовувати одночасно з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози флуконазолу (800 мг).

- Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

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

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

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

- Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP 3A4 цитохрому P450. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. Окрім спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Аброцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155 %. При одночасному застосуванні 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 спостерігалося 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, 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 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 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 спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, імовірно внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. 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, триазолам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта та зменшення дози бензодіазепінів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу. Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін: флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії 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. Комбінацію можна використовувати, приділяючи підвищену увагу ризику підвищення рівня білірубіну та

креатиніну сироватки крові.

Фентаніл: повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої 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.

Підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкристину і вінбластину) призводить до розвитку нейротоксичних ефектів. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Застосовувати такі комбінації лікарських засобів слід з обережністю, при цьому слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення. Взаємодії між флуконазолом і комбінацією саквінавір/ритонавір не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими.

ІнгібіториГМГ-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 (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 необхідність зниження доз інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, як зазначено в інструкції для медичного застосування статинів.

Ібритиніб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу (2 капсули) з метою продовження застосування інгібітору та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор (як монотерапія або в комбінації з препаратами такого самого терапевтичного класу): одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), збільшило експозицію івакафтору в 3 рази та експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) у 1,9 раза. Необхідне зниження дози івакафтору (як монотерапії або в комбінації), як зазначено в інструкції з медичного застосування івакафтору (як монотерапії або в комбінації); рекомендується зниження дози івакафтору до 150 мг один раз на добу.

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозами 200 мг двічі на добу.

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

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося 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 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 концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалося 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 переважно і зумовлює антагонізм до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендований постійний 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.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол може 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 застосуванням НПЗП. Може бути потрібне коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC_{24} 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.

Преднізон: повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування 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 станом пацієнтів, 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 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) у здорових добровольців. Рекомендується проводити частий контроль рівня цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

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

Тофацитиніб: вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано 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 вказівками в інструкції з медичного застосування та регулярно перевіряти стан пацієнта на наявність будь-яких побічних реакцій, пов’язаних із толваптаном.

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 трансретиноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку, який зникає після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам’ятати

про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 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_{τ} 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 спостерігати за станом пацієнта 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 станом пацієнтів, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: у ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 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 спостерігалося 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.

Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

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

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

Глибокі ендемічні мікози. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний

споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

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

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

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з рідкісними випадками 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 станом пацієнтів, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення від норми 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 з 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 у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Флуконазол. 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Лікарський засіб Флуконазол-Дарниця 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» та «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 ексфоліативних 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 висипи, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром Р450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують лікарський засіб Флуконазол-Дарниця та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кандидоз. Дослідження продемонстрували зростання поширеності інфекцій, спричинених іншими видами *Candida,* крім *C. albicans*. Вони часто є природно стійкими (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії після невдалого лікування. Отже, лікарям, які призначають засіб, рекомендується враховувати поширеність стійкості різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, загальна недостатність лактази та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Одна капсула препарату Флуконазол містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), а отже, препарат можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Перед початком лікування пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Після застосування одноразової дози потрібно витримати період виведення флуконазолу, який становить приблизно 1 тиждень (що відповідає 5–6 періодам напіввиведення), до настання вагітності (див. розділ «Фармакокінетика»).

При тривалих курсах лікування жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість застосування контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після прийому останньої дози.

Вагітність.

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

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плода. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов'язане з невеликим підвищенням ризику виникнення вад розвитку скелетно-м'язової системи, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азоли місцевої дії, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу у період вагітності дають суперечливі результати. Однак метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив підвищення ризику розвитку вад серця у немовлят у 1,8–2 рази порівняно з таким у немовлят, матері яких не застосовували та/або використовували азоли для місцевого застосування.

У повідомленнях описано випадки вроджених вад розвитку у немовлят, матері яких отримували високі дози (від 400 до 800 мг/добу) флуконазолу у період вагітності протягом 3 місяців або більше при лікуванні кокцидіоїдомікозу. Серед вроджених вад, які спостерігалися у цих дітей – брахіцефалія, дисплазія вушних раковин, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна та променево-плечовий синостоз. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням флуконазолу та 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 тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю.

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). 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 високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті Флуконазол-Дарниця і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Флуконазол-Дарниця або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосовування лікарського засобу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Доза лікарського засобу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування лікарського засобу.

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-Дарниця застосовують, залежно від лікарської форми, перорально (капсули) або внутрішньовенно шляхом інфузії (розчин для інфузій). Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки.

Капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Дорослі.

Криптококоз

- Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у перший день. Підтримувальна доза – 200–400 мг один 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 один раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдоз

- Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 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. Підтримувальна доза – 400 мг один раз на добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів гемокультури та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок

- Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримувальна доза – 100–200 мг один раз на 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, підтримувальна доза – 100–200 мг один раз на 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 один раз на добу протягом 7–21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування можна збільшити.

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

- Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг один 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, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100–200 мг один раз на 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 один раз на добу. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм^3.

Генітальні кандидози

- Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт: рекомендована доза становить 150 мг разово.

- Лікування та профілактика рецидивних вагінальних кандидозів (4 або більше випадків на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на 3 дні. Всього слід застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього слід застосовувати підтримувальну дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Дерматомікози

- Мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

- Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг на добу протягом 2–4 тижнів.

- Дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати доти, доки інфікований ніготь не буде змінено здоровим. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

Пацієнти літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функцій 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 порушенням функцій нирок у разі 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 рекомендацій, наведених в таблиці нижче:

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

Пацієнти, які перебувають на регулярному гемодіалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного гемодіалізу. 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 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-Дарниця застосовують 1 раз на добу.

Дозування препарату для дітей із порушенням функцій нирок наведено в підрозділі «Пацієнти з нирковою недостатністю».

Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

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 з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг один раз на добу дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Ефективність та безпека застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Наявна на сьогодні інформація наведена у розділі «Побічні реакції». Якщо існує нагальна потреба застосування препарату дітям віком від 12 до 17 років, слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Діти віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримувальна 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 один раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримувальна терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг один раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

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

Діти.

Лікарський засіб у формі капсул застосовувати цій категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років.

Передозування.

Повідомлялося про передозування флуконазолу та розвиток галюцинацій та параноїдальної поведінки.

Лікування: симптоматична підтримуюча терапія, у разі необхідності – промивання шлунка. Флуконазол значною мірою екскретується з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення лікарського засобу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Найчастіше (> 1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази

(АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), що пов’язана з лікуванням флуконазолом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

Нечасто: вертиго.

З боку шлунково-кишкового тракту:

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

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

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

Нечасто: холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну у плазмі крові.

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

З боку обміну речовин, метаболізму:

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку нервової системи:

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку психіки:

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку серцево-судинної системи:

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

З боку крові та лімфатичної системи:

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

Рідко: анафілаксія, бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

реакції гіперчутливості, у тому числі:

Часто: висипання.

Нечасто: свербіж, гіперемія, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення.

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

Невідомо: реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади:

Нечасто: 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 були співвідносні з такими у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 50 мг або 100 мг: по 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Капсули по 150 мг: по 1 капсулі у контурній чарунковій упаковці; по 2 або 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ

(FluconazolE-dARNITSA)

Склад:

діюча речовина: fluconazole;

1 капсула містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом та кришечкою білого кольору. Вміст капсули – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 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 Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Чутливість *in vitro*. Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*).

C. glabrata демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C. krusei* є до нього резистентною. Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis.*

Фармакокінетика.

Абсорбція. Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень лікарського засобу у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівень флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні лікарського засобу. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування лікарського засобу при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому лікарського засобу. Концентрація лікарського засобу у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі 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 є подібним до концентрації лікарського засобу 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.

Біотрансформація. Флуконазол метаболізується незначною мірою – лише приблизно 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є селективним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Екскреція. Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина лікарського засобу виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено. Тривалий період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові дає можливість разового застосування лікарського засобу при вагінальному кандидозі, а також застосування лікарського засобу 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.

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, і меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Пацієнти літнього віку.

Зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку, очевидно, залежать від параметрів функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт (коли місцева терапія не доцільна).

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

Необхідно брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протигрибкових засобів.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до інших компонентів лікарського засобу;

– одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/доба та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування);

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд: 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 застосовували 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 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 (див. розділ «Протипоказання»).

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 (див. розділ «Протипоказання»).

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 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 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 цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності.

Аміодарон: одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до подовження інтервалу QT. Флуконазол слід з обережністю застосовувати одночасно з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози флуконазолу (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 подальшим опроміненням усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу.

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

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

- Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP 3A4 цитохрому P450. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Аброцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155 %. При одночасному застосуванні 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 спостерігалося 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 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 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 з подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, ймовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. 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, триазолам: 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 мідазоламу у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу. Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін: флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії 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, приділяючи підвищену увагу ризику підвищення рівня білірубіну та креатиніну сироватки крові.

Фентаніл: повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої 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 та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (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 необхідність зниження доз інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, як зазначено в інструкції для медичного застосування статинів.

Ібритиніб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу (2 капсули) з метою продовження застосування інгібітору та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор (як монотерапія або в комбінації з препаратами такого самого терапевтичного класу): одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), збільшило експозицію івакафтору в 3 рази та експозицію гідроксиметиліваkафтору (M1) у 1,9 раза. Необхідне зниження дози івакафтору (як монотерапії або в комбінації), як зазначено в інструкції з медичного застосування івакафтору (як монотерапії або в комбінації).

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозами 200 мг двічі на добу.

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

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося 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 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 концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалося 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 переважно і обумовлює більшу частину антагонізм до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний 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.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол може 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 потрібне коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC_{24} 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.

Преднізон: повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування 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 станом пацієнтів, 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 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) у здорових добровольців. Рекомендується проводити частий контроль показників глюкози 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 відмінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб: вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано 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 вказівками в інструкції з медичного застосування та регулярно перевіряти стан пацієнта на наявність будь-яких побічних реакцій, пов’язаних із толваптаном.

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 трансретиноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку, який зникає після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам’ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 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 AUCт 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 спостерігати за станом пацієнта 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 станом пацієнтів, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: у ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 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 спостерігалося 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. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому лікарський засіб Флуконазол-Дарниця не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

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

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

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

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

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з рідкісними випадками 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 станом пацієнтів, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення від норми 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 з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (Ikr). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Флуконазол-Дарниця. 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Лікарський засіб Флуконазол-Дарниця 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» та «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 ексфоліативних 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 висипи, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу,

подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з’являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром Р450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують лікарський засіб Флуконазол-Дарниця та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (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» та

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кандидоз. Дослідження продемонстрували зростання поширеності інфекцій, спричинених іншими видами *Candida,* крім *C. albicans.* Вони часто є природно стійкими (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії після невдалого лікування. Отже, лікарям, які призначають засіб, рекомендується враховувати поширеність стійкості різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, загальна недостатність лактази та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Одна капсула препарату Флуконазол-Дарниця містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), а отже, препарат можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Перед початком лікування пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Після застосування одноразової дози потрібно витримати період виведення флуконазолу, який становить приблизно 1 тиждень (що відповідає 5–6 періодам напіввиведення), до настання вагітності (див. розділ «Фармакокінетика»).

При тривалих курсах лікування жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість застосування контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після прийому останньої дози.

Вагітність.

Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного аборту у жінок, які

отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з жінками, які не приймали флуконазол або отримували місцеві азоли у той самий період.

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плода. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов’язане з невеликим підвищенням ризику виникнення вад розвитку скелетно-м’язової системи, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азоли місцевої дії, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу у період вагітності дають суперечливі результати. Однак метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив підвищення ризику розвитку вад серця у немовлят у 1,8–2 рази порівняно з таким у немовлят, матері яких не застосовували та/або використовували азоли для місцевого застосування.

У повідомленнях описано випадки вроджених вад розвитку у немовлят, матері яких отримували високі дози (від 400 до 800 мг/добу) флуконазолу у період вагітності протягом 3 місяців або більше при лікуванні кокцидіоїдомікозу. Серед вроджених вад, які спостерігалися у цих дітей – брахіцефалія, дисплазія вушних раковин, надмірне збільшення переднього тім’ячка, викривлення стегна та променево-плечовий синостоз. Причинно-наслідковий зв’язок між застосуванням флуконазолу та 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 тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю.

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). 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 високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров’я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті Флуконазол-Дарниця і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Флуконазол-Дарниця або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосовування лікарського засобу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати внутрішньо у дозі 150 мг одноразово. Капсули ковтати цілими незалежно від прийому їжі.

Пацієнти літнього віку.

При відсутності ознак порушення функцій нирок для лікування даної категорії пацієнтів лікарський засіб застосовувати у звичайній дозі для дорослих.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

При одноразовому застосуванні флуконазолу хворим з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо.

Діти.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування флуконазолу дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування лікарського засобу підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Передозування.

Повідомлялося про передозування флуконазолу та розвиток галюцинацій та параноїдальної поведінки.

Лікування: симптоматична підтримуюча терапія, у разі необхідності – промивання шлунка. Флуконазол значною мірою екскретується з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення лікарського засобу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпечності

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

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

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

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

Нечасто: вертиго.

З боку шлунково-кишкового тракту:

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

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

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

Нечасто: холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну у плазмі крові.

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

З боку обміну речовин, метаболізму:

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

Нечасто: зниження апетиту.

З боку нервової системи:

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку психіки:

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку серцево-судинної системи:

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

З боку крові та лімфатичної системи:

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

Рідко: анафілаксія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

реакції гіперчутливості, у тому числі:

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

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

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

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

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади:

Нечасто: 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 були порівнянні з такими у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 капсулі у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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