

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ (FLUCONAZOL)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

100 мл розчину містять 200 мг флуконазолу;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флуконазол – представник нового класу триазольних протигрибкових засобів, потужний селективний інгібітор синтезу стеролів у клітинах грибів.

Показана активність флуконазолу при опортуністичних мікозах, у тому числі спричинених *Candida spp.*, включаючи генералізований кандидоз у тварин із пригніченим імунітетом; *Cryptococcus neoformans*; включаючи внутрішньочерепні інфекції *Microsporum spp.* і *Tychothyton spp.*

Досліджена також активність флуконазолу на моделях ендемічних мікозів у тварин, зокрема при інфекціях, спричинених *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції) та *Histoplasma capsulatum* у тварин з нормальним і пригніченим імунітетом.

Відомі випадки суперінфекції, спричиненої видами *Candida*, іншими, ніж *C. albicans* які мають природну нечутливість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Такі випадки потребують альтернативної антимікотичної терапії.

Флуконазол є високоспецифічним до цитохрому Р450 залежних фунгальних ферментів. Флуконазол у дозі 50 мг на день протягом 28 днів не впливає на концентрацію тестостерону у плазмі крові у чоловіків і концентрацію стероїдних гормонів у жінок дітородного віку.

Флуконазол у добовій дозі від 200 до 400 мг не чинить значного клінічного ефекту на рівень ендогенних стероїдів або на стимульовану АКТГ відповідь у здорових чоловіків-добровольців. Перехресні досліді з антипірином вказують на відсутність впливу флуконазолу в дозі 50 мг при одноразовому або багаторазовому застосуванні його на метаболізм.

Фармакокінетика.

Концентрація препарату у плазмі крові є пропорційною до дози. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування препаратом при багаторазовому застосуванні 1 раз на добу.

Введення першого дня ударної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дозволяє досягти рівноважної 90 % концентрації вже на другий день. Фактичний об'єм розподілу препарату наближається до загального об'єму води в організмі.

Ступінь зв'язування флуконазолу з білками крові не перевищує 11-12 %.

Флуконазол досягає високої проникної здатності в усіх досліджуваних рідинних середовищах організму. Рівні препарату у слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрації його в плазмі крові. У хворих на грибовий менінгіт рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % його концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу в шкірі, вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс-дерма і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри. При застосуванні

препарату в дозі 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів становила 73 мкг/г і через 7 днів після припинення лікування концентрація становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу в роговому шарі на 7-й день становила 23,4 мкг/г і через 7 днів після другої дози – 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4-х місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень була 4,05 мкг/г у здорових і 1,8 мкг/г – у хворих нігтях; флуконазол визначався у пробах нігтів через 6 місяців після закінчення лікування.

Препарат виводиться в основному нирками, причому приблизно 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому вигляді.

Період напіввиведення з плазми крові становить 30 годин при пероральному застосуванні у дозі 150 мг одноразово. Це дозволяє вводити флуконазол одноразово при вагінальному кандидозі та застосовувати 1 раз на добу або 1 раз на тиждень при інших захворюваннях.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу у дітей

Таблиця 2.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу при внутрішньовенному застосуванні у дітей.

Вік дитини	Доза препарату (мг /кг)	Період напіввиведення (год)	Площа під кривою концентрація-час (AUC, мкгх год/мл)
11 днів – 11 міс.	Одноразово 3 мг/кг	23	110,1
5–15 років	Багаторазово 2 мг/кг	17,4*	67,4*
5–15 років	Багаторазово 4 мг/кг	15,2*	139,1*
5–15 років	Багаторазово 8 мг/кг	17,6*	196,7*

Примітка: * – дані, отримані в останній день введення препарату.

Передчасно народженим дітям (термін гестації – приблизно 28 тижнів) флуконазол вводили внутрішньовенно у дозі 6 мг/кг кожну третю добу максимум 5 діб, поки новонароджені залишалися у відділенні інтенсивної терапії. Середній період напіввиведення препарату досягав 74 (44-185) годин на 1-й день, зі зменшенням до 53 (30-131) годин на 7-й день та до 47 (27-68) годин - на 13-й.

AUC становила 271 (інтервал 173-385) на 1-й день, зростала до середнього показника 490 (інтервал 292-734) на 7-й день і знижувалась до середнього показника 360 (інтервал 167-566) на 13-й день.

Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (інтервал 1070-1470) на 1-й день, що зростав із часом до середнього показника 1184 (інтервал 510-2130) на 7-й день і до 1328 (інтервал 1040-1680) – на 13-й день.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу у людей літнього віку

Однотимчасне призначення діуретиків значуще не впливає на показники AUC або C_{max} крім того, кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток відновленого препарату в незміненому вигляді у сечі (0 – 24 години, 22 %) та оцінки ниркового кліренсу флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) для пацієнтів літнього віку були зазвичай нижчими, ніж аналогічні показники в молодших здорових добровольців. Тому відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції у даної вікової групи.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування таких захворювань у дорослих:

- криптококовий менінгіт;
- кокцидіодоз;
- інвазивні кандидози;

– кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок

– хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевої терапії.

Профілактика таких захворювань у дорослих:

– рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;

– рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

– профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

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

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флуконазолу та до допоміжних речовин або до інших азольних речовин, подібних за хімічною структурою.

Одночасне призначення флуконазолу та терфенадину протипоказане хворим, які лікуються Флуконазолом у дозі 400 мг на добу і більше.

Пацієнтам, яким уводиться Флуконазол, протипоказане призначення 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.

При одночасному застосуванні Флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Одночасне призначення 200 мг Флуконазолу 1 раз на добу і 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного зростання концентрації цизаприду у плазмі крові і подовження інтервалу QT.

Пацієнтам, котрі отримують Флуконазол, призначення цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин.

У зв'язку з випадками тяжких аритмічних порушень при одночасному застосуванні Флуконазолу та терфенадину були проведені дослідження щодо взаємодії цих препаратів.

У дослідженні при застосуванні Флуконазолу в дозі 200 мг на добу не спостерігали подовження інтервалу QT. При застосуванні доз 400 та 800 мг було показано, що Флуконазол у дозі 400 мг на добу і більше значно підвищує концентрації терфенадину у плазмі крові.

Одночасне призначення Флуконазолу в дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказано (див. розділ «протипоказання»).

Лікування Флуконазолом у дозах менше 400 мг на добу у поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

Астемізол.

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

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

Еритроміцин: одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»), а, як наслідок, до раптового серцевого летального наслідку. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане.

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»), а, як наслідок, до раптового серцевого летального наслідку. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів.

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, циметидин, антациди або подальше опромінення усього тіла для пересадки кісткового мозку, не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

Рифампіцин.

Одночасне призначення Флуконазолу і рифампіцину призвело до зменшення AUC на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %.

У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і Флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

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

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення AUC_0 , можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

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

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

Антикоагулянти.

У здорових чоловіків-добровольців, які застосовували варфарин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %.

У постреєстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, гематурію та мелену), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували Флуконазол одночасно з варфарином. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, які застосовують кумаринові антикоагулянти.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триазолам.

При призначенні мідазоламу внутрішньо застосування Флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення небажаних психомоторних реакцій.

Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу в капсулах, порівняно з флуконазолом, що вводився внутрішньовенно.

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 у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

Якщо пацієнту, який отримує лікування Флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження.

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 (ніфедипінісрадіпін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

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

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази: сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

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

Циклоспорин.

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

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

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, імовірно, 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.

Надходили повідомлення про взаємодію Флуконазолу і такролімусу, внаслідок якої відбувалося підвищення 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 спостерігалось значних змін фармакокінетики. При одночасному призначенні Флуконазолу і такролімусу описані випадки підвищення нефротоксичності. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Слід ретельно наглядати за хворими, котрі отримують такролімус і Флуконазол одночасно.

Лозартан: флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-3174), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

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

Нестероїдні протизапальні препарати: 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 відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

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

Фенітоїн.

Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці.

Одночасне призначення Флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значущого ступеня.

Якщо необхідне сумісне застосування двох препаратів, потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

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

Рифабутин.

Повідомлялося про взаємодію Флуконазолу та рифабутину, результатом якої було підвищення сироваткових рівнів останнього.

При одночасному призначенні Флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину. Слід пильно спостерігати за хворими, які отримують рифабутин та Флуконазол одночасно.

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.

Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Флуконазол і пероральні сульфонілсечовинні препарати можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін.

Прийом Флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвів до зниження середньої швидкості кліренсу теофіліну з плазми крові на 18 %.

При лікуванні Флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їхній появі терапію потрібно змінити належним чином.

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

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

Вориконазол (інгібітор CYP2C9 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 днів) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_T вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Не відомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин.

Кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, які були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин.

Одночасне разове пероральне застосування азитроміцину у дозі 1200 мг внутрішньо і Флуконазолу в дозі 800 мг внутрішньо не призвело до жодних значущих фармакокінетичних взаємодій між Флуконазолом і азитроміцином. Немає значущого впливу на фармакокінетику при взаємодії Флуконазолу та азитроміцину.

Пероральні контрацептиви.

При прийомі 50 мг Флуконазолу не було помічено ніякого суттєвого впливу на рівні гормонів, тоді як при прийомі 200 мг/добу спостерігалася збільшення площі під кривою «концентрація $\times$ час» (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %.

У дослідженні при прийомі Флуконазолу у дозі 300 мг один раз на тиждень AUC етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. Малоймовірно, що багаторазовий прийом Флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих оральних контрацептивів.

Гідрохлоротіазид.

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували флуконазол, багаторазове застосування гідрохлоротіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Вплив на цей показник не потребує зміни в дозуванні флуконазолу у пацієнтів, які застосовують діуретики, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

Дослідження щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили, тому взаємодія є потенційно можливою.

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 флуконазол не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

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

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

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

Гепатобіліарна система. Пацієнтам з порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. У поодиноких випадках застосування Флуконазолу супроводжувалося токсичними ураженнями печінки, у тому числі з летальними наслідками.

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.

Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки її зникали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак тяжчого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з застосуванням флуконазолу, препарат необхідно відмінити.

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

Дерматологічні реакції. Дуже рідко зустрічались ексfolіативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до тяжких шкірних реакцій. Якщо у хворого з поверхневою грибовою інфекцією з'являються висипання, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.

За хворими з інвазивними/системними грибковими інфекціями при появі висипань необхідно пильно спостерігати і відмінити флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми.

Серцево-судинна система. Вкрай рідко були виявлені випадки подовження QT-інтервалу та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які застосовують флуконазол. Такі випадки стосувалися пацієнтів з 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.

Флуконазол слід призначати з обережністю пацієнтам із даними потенційно проаритмічними станами.

Одночасне застосування разом з лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

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

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

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

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують одночасно флуконазол у дозі менше 400 мг на добу разом із терфенадином зв'язку з випадками тяжких аритмічних порушень.

У поодиноких випадках повідомлялося про виникнення анафілаксії внаслідок застосування флуконазолу.

Допоміжні речовини. Препарат містить 0,9 % розчин натрію хлориду. Кожна доза препарату 200 мг (флакон по 100 мл) містить 15 мМоль іонів натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Існуючі дані про разове або повторне застосування флуконазолу у звичайних дозах

(< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брадіфренію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400-800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

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

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

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

Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Досліджень впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

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

Спосіб застосування та дози.

Добова доза флуконазолу залежить від природи та тяжкості фунгальної інфекції. Лікування інфекцій, що потребують багаторазового прийому препарату, має тривати до досягнення клініко-лабораторного ефекту. Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Флуконазол застосовувати перорально або внутрішньовенно шляхом інфузії зі швидкістю не більше 10 мл/хв. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта.

При переведенні з внутрішньовенного на пероральний прийом або навпаки немає необхідності змінювати добову дозу.

Терапію можна бути розпочати до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й антимікробні препарати.

Сумісність

Флуконазол для внутрішньовенного введення сумісний із такими розчинами:

- розчин Рінгера;
- розчин Хартмана;
- розчин калію хлориду у глюкозі;
- 4,2 % та 5 % розчин натрію бікарбонату;
- 3,5 % розчин амінозину;
- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- діалафлекс (6,36 % розчин для інтраперитонеального діалізу).

Флуконазол можна вводити в інфузійну систему разом з одним із зазначених вище розчинів. Хоча випадки неспецифічної несумісності препарату з іншими засобами не описані, змішувати його з іншими препаратами перед інфузією не рекомендується.

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

Дорослі

Криптококоз.

При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях інших локалізацій у перший день призначати 400 мг парентерально, а потім продовжувати лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг 1 раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від клінічної відповіді, але зазвичай триває щонайменше 6 - 8 тижнів для криптококового менінгіту. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

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

Кокцидіоїдоз. Рекомендована доза становить 200-400 мг/добу. Тривалість лікування 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.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазивної кандидозної інфекції навантажувальна доза становить 800 мг у перший день, підтримуюча доза – по 400 мг/добу парентерально. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

– Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200-400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100-200 мг/добу. Тривалість лікування становить 7-21 день (до досягнення ремісії) але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом

– кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200-400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100-200 мг/добу. Тривалість лікування становить 14-30 днів (до досягнення ремісії) але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом;

– кандидурія: рекомендована доза становить 200-400 мг/добу протягом 7-21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом тривалість лікування можна збільшити;

– хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг/добу протягом 14 днів;

– хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50-100 мг/добу.

Тривалість лікування 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/добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування є необмеженою для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів з тривалою нейтропенією.

У разі наявності високого ризику генералізованої інфекції (у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 200-400 мг 1 раз на добу. Флуконазол призначати за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після того, як кількість нейтрофілів підвищується понад 1000 в 1 мм³, лікування слід продовжувати ще протягом 7 днів.

Пацієнти літнього віку.

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

Ниркова недостатність.

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

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

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

Порушення функції печінки.

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

Діти.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Тривалість терапії у дітей, як і при відповідних інфекціях у дорослих, залежить від клінічного та антимікотичного ефекту.

Флуконазол застосовувати щодня 1 раз на добу.

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

Діти віком від 12 років.

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

Діти віком від 28 днів до 11 років.

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

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

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

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

Діти віком від народження до 27 днів.

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

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

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

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям від народження.

Передозування.

Проявляється галюцинаціями та параноїдальною поведінкою.

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

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

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями ($> 1/10$) є головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

У деяких хворих, особливо у тих, які страждали на тяжкі захворювання (СНІД або рак), при лікуванні Флуконазолом спостерігалися зміни показників крові, функцій нирок та печінки, однак клінічні прояви цих змін та їхній зв'язок із застосуванням розчину Флуконазолу не були встановлені.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми, порушення смаку, парестезії, тремор.

З боку травної системи: біль у животі, діарея, метеоризм, нудота, порушення травлення, блювання, запор, диспепсія, сухість у роті.

З боку печінки/жовчовидільної системи: токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), холестаза, недостатність печінки, гепатити, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця, гепатоцелюлярне ураження.

З боку шкіри та її придатків: висипання, алопеція, ексфоліативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, ексфоліативний дерматит.

З боку кровотворної та лімфатичної системи: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри; кропив'янка.

Метаболічні процеси/особливості харчування: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія, зниження апетиту.

Психічні порушення: безсоння, сонливість.

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

З боку опорно-рухового апарату та сполучних тканин: міалгія.

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

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці. Невикористаний лікарський засіб, що залишається, повинен бути знищений.

Несумісність.

Особливостей щодо несумісності препарату не відзначено. При внутрішньовенному введенні препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами крім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мл препарату в контейнерах. По 1 контейнеру в полівінілхлоридній плівці разом з інструкцією для медичного застосування в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Хашра № 520, Бхагванпур, Руркі, Харідвар, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Велика Британія.