

Состав

действующее вещество: флуконазол;

1 мл раствора содержит флуконазола 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковый препарат класса триазолов, мощный селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Кумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к разным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

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

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

метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*.

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

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемичных плесневых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакодинамика-Фармакокинетика.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогичное лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию, является менее удовлетворительным.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что имеет отрицательное влияние на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщали о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими, отличительными от *C. Albicans*, видами, часто нечувствительными к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны при внутривенном и пероральном применении.

Распределение.

Объем распределения приблизительно равен общему содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11–12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации лекарственного средства в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составила 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7-й день лечения составляла 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г у здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г у пациентов с заболеваниями ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

Метаболизм.

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

Экскреция.

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

Длительный период полувыведения лекарственного средства из плазмы крови дает возможность его разового применения при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени - путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Дети.

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

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

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

Пациенты пожилого возраста.

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов (старше 65 лет), которые применяли 50 мг флуконазола перорально. 10 участников одновременно применяли диуретики. С_{тах} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась на протяжении 1,3 часа после применения флуконазола. Средняя AUC составляла $76,4 \pm 20,3$ мкг × час/мл. Средний период полувыведения – 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на С_{тах} и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, который экскретировался с мочой в неизмененном виде (0–24 часа, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пациентов данной возрастной группы были ниже аналогичных показателей у более молодых добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функций почек.

Показания

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

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидоз;
- инвазивные кандидозы;
- кандидозы слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности гигиены полости рта или местной терапии.

Флуконазол-Дарница показан для профилактики таких заболеваний у взрослых как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Флуконазол-Дарница применяют детям с рождения для лечения кандидозов слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Лекарственное средство можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

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

Противопоказания

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Цизаприд. Сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», у пациентов, одновременно принимающих флуконазол и цизаприд. Контролируемое исследование продемонстрировало, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин. Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были

проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было обнаружено удлинение интервала QTс. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих лекарственных средств. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол. Совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях - к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид и хинидин. Совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин. Одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Галофантрин. Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

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

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

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

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращало период полувыведения флуконазола на 20 %. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Гидрохлоротиазид. В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, которые получали флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40 %. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола для пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором CYP2C19. Кроме наблюдаемых/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации лекарственных средств следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

Альфентанил. При одновременном применении альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровыми добровольцами наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может быть

необходима коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин. Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В. Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам со сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух лекарственных средств при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты. Как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщали о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих кумариновые антикоагулянты. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам. Назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

Карбамазепин. Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30 %. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может быть необходима коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия лекарственного средства.

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

Целекоксиб. При одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68 % и 134 % соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое.

Циклофосфамид. Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, несмотря на риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил. Сообщали об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же, в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих лекарственных средств следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

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

Иммуносупрессоры (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус).

Циклоспорин. Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти лекарственные средства можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

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

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

Такролимус. Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении вследствие угнетения метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена

повышались на 23 % и 81 % соответственно по сравнению с такими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) *С_{max}* и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15 % и 82 % соответственно по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин. Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени.

Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75 % и *С_{min}* на 128 %. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

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

Рифабутин. Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщали о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир. Флуконазол повышает AUC и *С_{max}* саквинавира примерно на 50 % и 55 % соответственно через угнетение метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может быть необходима коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины. При одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

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

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

Алкалоиды барвинка. Хотя соответствующих исследований не проводили, флуконазол, вероятно, через ингибирование CYP3A4 может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

Витамин А. Сообщали, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумора головного мозга, исчезнувшего после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4). Одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC_т вориконазола в среднем до 57 % (90 % ДИ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения

относительно развития побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

Зидовудин. Флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45 % при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128 % после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать на предмет развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин. В ходе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий обнаружено не было.

Пероральные контрацептивы. Проводили 2 фармакокинетических исследования многократного применения флуконазола и комбинированного перорального контрацептива. При применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40 % и левоноргестрела – на 24 %. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор. Одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности применения

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

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций относительно дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушением функции почек лекарственное средство следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функции печени лекарственное средство следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы лекарственного средства, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение на предмет развития более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме.

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

Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QTс и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

Дерматологические реакции. При применении флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение лекарственного средства следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщали о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является

ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и лекарственные средства с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

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

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

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

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, которые угрожают жизни.

Период кормления грудью.

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

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

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

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции.

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

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

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

Совместимость лекарственного средства.

Лекарственное средство совместим с такими растворами как:

- 5 % и 20 % раствор глюкозы;
- раствор Рингера;
- раствор Хартмана;
- раствор калия хлорида в глюкозе;
- 4,2 % и 5 % раствор натрия бикарбоната;
- 3,5 % раствор аминозина;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- диалафлекс (6,36 % раствор для интраперитонеального диализа).

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

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

Взрослые.

Криптококкоз.

- Лечение криптококкового менингита: рекомендуемая нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день, поддерживающая доза – 200–400 мг/сутки. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6–8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза лекарственного средства составляет 200 мг/сутки в течение неограниченного времени.

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

Продолжительность лечения – 11–24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сутки.

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

Кандидоз слизистых.

- Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 7–21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидоз пищевода: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 14–30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200–400 мг/сутки в течение 7–21 дня. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.
- Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг/сутки в течение 14 дней.
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50–100 мг/сутки. Продолжительность лечения – до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

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

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

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм³.

Пациенты пожилого возраста.

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится из организма преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу не нужно. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50–400 мг в зависимости от показаний. После этого суточную

дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с таблицей:

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

Пациенты, находящиеся на непрерывном диализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени.

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

Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

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

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

Дети с 12 лет.

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является оптимальной для пациента. Клинические данные свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению со взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг взрослым и доз 3, 6 и 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Дети с 28 дней до 11 лет.

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

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

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

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

Дети от рождения до 27 дней.

У новорожденных флуконазол выводится из организма медленно. Данные по фармакокинетике, на которых базируются дозы для доношенных новорожденных, указанные ниже, приведены в разделе «Фармакокинетика».

- Доношенные новорожденные с 0 до 14 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей от 28 дней до 11 лет, следует применять каждые 72 часа. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 12 мг/кг каждые 72 часа.
- Доношенные новорожденные с 15 до 27 дней: дозы, аналогичные указанным выше для детей от 28 дней до 11 лет, следует применять каждые 48 часов. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 12 мг/кг каждые 48 часов.

Дети

Лекарственное средство можно применять детям с рождения.

Передозировка

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

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

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

Побочные реакции

Чаще всего ($> 1/10$) сообщали о таких побочных реакциях: головная боль, абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:

Нечасто: вертиго.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

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

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

Нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина.

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

Со стороны обмена веществ, метаболизма:

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны психики:

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

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

Со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы:

Редко: анафилаксия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Часто: высыпания.

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

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

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

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети. Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований с участием детей сопоставимы с таковыми у взрослых.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).