

## **Состав**

*действующее вещество:* флуконазол;

100 мл раствора содержит 200 мг флуконазола;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, динатрия эдетат, 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 является противогрибковым средством класса триазолов. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-деметиличирования, опосредованного цитохромом P450 (CYP), что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 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 различным 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 и на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг в сутки не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или в ответ на стимуляцию АКТГ (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследование взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

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

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*.

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между МПК 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 положительной клинической ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечению инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности. Микроорганизмы рода *Candida* имеют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средств. Флуконазол демонстрирует высокую МПК против штаммов грибов, имеющих один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность in vivo и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, То, чем *C. Albicans*, видами, часто нечувствительны к флуконазолу (например, *C. krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

Контрольные точки (согласно рекомендациям Европейского комитета по исследованиям чувствительности к антимикробным средствам).

Основываясь на исследовании фармакокинетического/фармакодинамического информации, чувствительности in vitro и клинического ответа, были определены контрольные точки для флуконазола для микроорганизмов рода *Candida*. Они были разделены на контрольные точки, которые не связаны с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК, и на контрольные точки, связанные с определенным видом наиболее часто ассоциируются с инфекциями у человека. Эти контрольные точки приведены ниже.

|                           |                                                          |                  |                |                      |                    |                                                 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------------|--------------------|-------------------------------------------------|
| Противогрибковое средство | Контрольные точки, связанные с определенным видом S ≤/R> |                  |                |                      |                    | Точки, не связанные с определенным видом S ≤/R> |
|                           | Candida albicans                                         | Candida glabrata | Candida krusei | Candida parapsilosis | Candida tropicalis |                                                 |
| Флуконазол                | 2/4                                                      | IE               | --             | 2/4                  | 2/4                | 2/4                                             |

S = чувствительный;

R = резистентный;

а - контрольные точки, которые не связаны с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК. Их исследовали только у микроорганизмов, в которых не существует специфической контрольной точки;

- исследование чувствительности не рекомендованы, поскольку данный вид не является целью лекарственной терапии;

IE - доказательств того, данный вид целью лекарственной терапии, недостаточно.

## Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

### Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная 90% концентрация достигается на 4-5 сутки лечения препаратом при многократном применении 1 раз в сутки. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы вдвое превышает

обычную суточную дозу.

### Распределение.

Объем распределения примерно равен общему содержанию воды 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 препарата 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 в дозе 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляла 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 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 в здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

### Метаболизм.

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также мощным ингибитором фермента 2C19.

### Выведение.

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

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови дает возможность разового применения препарата 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 уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, в меньшей степени - путем интраперитонеальной диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

## Лактация.

Концентрации флуконазола в плазме и материнском молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг оценивали в ходе фармакокинетического исследования с участием десяти женщин в период лактации, временно или постоянно прекратили кормить своих младенцев грудью. В материнском молоке флуконазол обнаружили в средней концентрации примерно 98% от той, что отмечали в плазме матери. Через 5,2 часа после приема дозы средняя максимальная концентрация в материнском молоке составляла 2,61 мг/л. Суточная доза флуконазола, полученная младенцем из материнского молока (если принять среднее потребление молока 150 мл/кг/сут), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в молоке, равной 0,39 мг/кг/сут, составляет примерно 40% от дозы, рекомендованной новорожденным (в возрасте  $<2$  недель), или 13% от дозы, рекомендованной младенцам для лечения кандидоза слизистых оболочек.

## Дети.

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

После введения 2-8 мг/кг флуконазола детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC составляла около  $38 \text{ мкг} \cdot \text{ч/мл}$  на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировался между 15 и 18 часами; объем распределения составлял 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, составлял примерно 24 часа, был после разового применения флуконазола. Этот показатель сопоставим с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после разового применения дозы 3 мг/кг детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у пациентов этой возрастной группы составил около 950 мл/кг.

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

#### Пациенты пожилого возраста.

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов (в возрасте от 65 лет), получавших 50 мг флуконазола перорально. 10 пациентов одновременно применяли диуретики. С<sub>тах</sub> составляла 1,54 мкг/мл и достигалась в течение 1,3 часа после приема флуконазола. Средняя AUC составила  $76,4 \pm 20,3$  мкг · ч/мл. Период полувыведения - 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на С<sub>тах</sub> и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, что 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, чем аналогичные показатели у младших добровольцев. Таким образом, изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функции почек.

### **Показания**

Флуконазол показан для лечения таких грибковых инфекций у взрослых (см. Раздел «Фармакологические»):

- криптококковый менингит (см. раздел «Особенности применения»);
- кокцидиоидоз (см. раздел «Особенности применения»);
- инвазивные кандидоз;
- кандидоз 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 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, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакологические»).

Флуконазол показан детям от рождения для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития (см. Раздел «Особенности применения»).

Терапию флуконазол можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; однако после получения результатов противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к флуконазолу, других азольным соединений или к любой из вспомогательных веществ препарата, указанных в разделе «Состав».

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

Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина) (см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Противопоказано одновременное 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, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. 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.

*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. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. Применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано. 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 уменьшить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях - до 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. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать 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 повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), как следствие возможна внезапная сердечная смерть. Применение комбинации этих

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 повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), как следствие возможна внезапная сердечная смерть. Следует избегать применения комбинации этих лекарственных средств.

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.

*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).

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

*Влияние других лекарственных средств на флуконазол.* Клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении не имеют одновременный прием пищи, циметидин, антациды, а также лучевая терапия всего участка тела (при пересадке костного мозга).

*Рифампицин:* одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращает T<sub>1/2</sub> флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

*Гидрохлоротиазид:* 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 у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

*Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.* Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента 2C19. Кроме зафиксированных и описанных взаимодействий, которые приведены ниже, существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9,

2C19 и CYP3A4, при одновременном применении их с флуконазолом. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. В связи с длительным  $T_{1/2}$  флуконазола его угнетающее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток.

*Альфентанил*: одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг сопровождается двукратным увеличением показателя AUC<sub>10</sub> (возможно, путем ингибирования CYP3A4). Это вызывает необходимость в коррекции дозы альфентанила.

*Амитриптилин, нортриптилин*: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилином и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю после ее начала. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина или нортриптилина.

*Амфотерицин В*: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным иммунитетом дало следующие результаты: с аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

*Антикоагулянты*: как и при применении других азольным противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщали о случаях развития кровотечений (гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и молотый) на фоне удлинения 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 антикоагулянты кумаринового или инданедион. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триаололам*: 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  $T_{1/2}$  в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триаололама перорально приводило к повышению AUC и  $T_{1/2}$  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 потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

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

*Целекоксиб:* при одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) C<sub>max</sub> и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться уменьшение дозы целекоксиба вдвое.

*Циклофосфамид:* одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, но следует учитывать риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*Фентанил:* сообщали об одном летальном случае вследствие интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить 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 препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня КФК, а также при подозрении или

выявлении миопатии/рабдомиолиза применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

*Олапариб*: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапарибу; их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапарибу следует ограничивать дозами 200 мг дважды 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/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

*Эверолимус*: флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

*Сиролимус*: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов от приема препарата.

*Такролимус*: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за подавления 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 подавляет превращение лозартана в его активного метаболита (Е-31 74). Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

*Метадон*: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может потребоваться корректировка дозы метадона.

*Нестероидные противовоспалительные препараты*: при одновременном применении с флуконазолом C<sub>max</sub> и AUC флурбипрофена повышались на 23% и

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

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других нестероидных противовоспалительных препаратов (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 AUC<sub>24</sub> фенитоина на 75% и  $C_{min}$  на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

**Преднизон:** сообщали о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшей после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Отмены флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые на протяжении длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

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

**Саквинавир:** флуконазол повышает AUC и  $C_{max}$  саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления 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 потребоваться корректировка дозы саквинавира.

*Производные сульфонилмочевины:* одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) приводило к пролонгации их  $T_{1/2}$ . Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теофиллин:* применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор по выявлению признаков 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 уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

*Алкалоиды барвинка:* 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 центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумор головного мозга, исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

*Вориконазол (ингибитор CYP2C9, 2C19 и CYP3A4):* одновременное применение вориконазола внутрь (по 400 мг каждые 12:00 в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12:00 в течение 2,5 дня) и флуконазола внутрь (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению максимальной концентрации и AUC<sub>т</sub> вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола устраняет такой эффект. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

*Зидовудин:* флуконазол повышает C<sub>max</sub> и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. T<sub>1/2</sub> зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. Пациенты, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать по развитию побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

*Азитромицин:* при одновременном приеме разовом применении азитромицина и флуконазола в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

*Пероральные контрацептивы:* 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 гидроксиметиливакафтору (M1) - в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтору до 150 мг один раз в сутки.

## **Особенности применения**

*Дерматофития.* Известно, что при применении флуконазола для лечения дерматофитии у детей последний не превышает гризеофульвин по эффективности, и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

*Криптококкоз.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму 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 препарат следует применять с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Недостаточность надпочечников.* Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечных желез, связанная с одновременным лечением преднизолом, 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 препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные исходы, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

Пациенты, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по развитию 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 применения флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

*Сердечно-сосудистая система.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал Q-путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I<sub>Kr</sub>). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например амиодарона) может усиливаться в результате угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинение интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал Q-.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами,

продолжают интервал QTc и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4, противопоказано.

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

*Аллергические реакции.* При применении флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Пациенты, больные 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 препарата 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 применения флуконазола следует прекратить.

*Гиперчувствительность.* В редких случаях сообщали о развитии анафилактических реакций.

*CYP.* Флуконазол является умеренным ингибитором фермента CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

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

*Вспомогательные вещества.* Препарат содержит 0,9% раствор натрия хлорида. Каждая доза 200 мг (контейнер по 100 мл) содержит 15 ммоль ионов натрия. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, применяют натрий-контролируемую диету.

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

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

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

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности. Сообщалось о многочисленных врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечопроменевый синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечение кокцидиоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

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 могут угрожать жизни.

### *Кормление грудью.*

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации подобной уровня в плазме крови (см. Раздел «Фармакокинетика»). Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 150 мг. Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате и любые потенциальные побочные эффекты препарата или основного заболевания матери для ребенка, 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 лечения инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

Флуконазол можно применять в зависимости от лекарственной формы, внутрь (капсулы) или в пути инфузии (раствор для инфузий). Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении пути его применения с приема на внутривенный и наоборот.

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

Совместимость препарата.

Препарат 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 интраперитонеальная диализа).

Препарат можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из указанных выше растворов. Хотя случаи неспецифической несовместимости препарата с другими средствами не описаны, не рекомендуется смешивать препарат с другими препаратами перед инфузией.

Раствор для инфузий предназначен только для разового применения. Разведение следует осуществлять в асептических условиях. Раствор необходимо проверить на наличие посторонних частиц и изменение окраски. Раствор следует использовать только тогда, когда он прозрачный и не содержит посторонних частиц. Неиспользованные остатки препарата необходимо уничтожить.

Взрослые.

Криптококкоз.

Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза - 200-400 мг 1 раз в 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 составляет 200 мг 1 раз в сутки в течение неограниченного времени.

Кокцидиоз. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения составляет 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/сут.

Инвазивный кандидоз. Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день.

Поддерживающая доза - 400 мг 1 раз в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов гемокультуры и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек.

Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг 1 раз в 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 1 раз в 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 1 раз в сутки в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно увеличить.

Хронический атрофический кандидоз рекомендуемая доза составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек рекомендуемая доза составляет 50-100 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

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

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

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм<sup>3</sup>.

Пациенты пожилого возраста.

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится из организма преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу флуконазола не требуется. 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 ниже:

| Клиренс креатинину (мл/мин) | Процент от рекомендуемой дозы |
|-----------------------------|-------------------------------|
| > 50                        | 100 %                         |
| ≤ 50 (без диализа)          | 50 %                          |
| Регулярный диализ           | 100 % после каждого диализа   |

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированный 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 (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

## Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинической и микологического ответа. Препарат применять 1 раз в сутки.

Дозировка препарата для детей с нарушением функций почек приведены в разделе «Пациенты с почечной недостаточностью».

Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью (см. Ниже информацию по применению новорожденным, у которых часто наблюдается первичная незрелость почек).

### *Дети в возрасте от 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 в возрасте от 28 дней до 11 лет.*

Кандидозы слизистых оболочек начальная доза составляет 6 мг/кг/сут, поддерживающая доза - 3 мг/кг 1 раз в сутки. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит доза составляет 6-12 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза составляет 6 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом: доза составляет 3-12 мг/кг 1 раз в сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. Дозы для взрослых).

### *Дети в возрасте 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».

Доношенных новорожденных в возрасте от 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.

Доношенных новорожденных в возрасте от 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**

Препарат применять детям от рождения, см. раздел «Способ применения и дозы».

## **Передозировка**

Проявляется галлюцинациями и параноидальным поведением. При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок. Флуконазол в значительной степени выводится с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

## **Побочные реакции**

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

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 системы крови и лимфатической системы.*

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко: анафилаксия.

*Метаболические и алиментарные расстройства.*

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

*Психические нарушения.*

Нечасто: бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.*

Нечасто: вертиго.

*Со стороны сердца.*

Редко: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

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

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

*Гепатобилиарной системы.*

Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы (см. Раздел «Особенности применения»).

Нечасто: холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина (см. Раздел «Особенности применения»).

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярной поражения (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны кожи и подкожной ткани.*

Часто: высыпания (см. Раздел «Особенности применения»).

Нечасто: медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, зуд, повышенное потоотделение (см. Раздел «Особенности применения»).

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алоpecia (см. Раздел «Особенности применения»).

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата 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.

*Отчет о подозреваемых побочных реакции.*

Отчет о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого препарата. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемых побочных реакции в соответствии с требованиями местного законодательства.

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Неиспользованный препарат, что остается,

должен быть уничтожен.

### **Упаковка**

По 100 мл препарата в контейнерах. По 1 контейнеру в поливинилхлоридной пленке вместе с инструкцией по применению в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Евролайф Хелтхкеар ПБТ. Лтд.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Хашра № 520, Бхагванпур, Рурки, Харидвар, Индия.

### **Источник инструкции**

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