

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### ФЛУКОНАЗОЛ-ЗДОРОВ'ЯФОРТЕ

#### Склад:

**діюча речовина:** 1 капсула містить флуконазолу 200 мг;

**допоміжні речовини:** лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; кальцію стеарат; оболонка капсули містить титану діоксид (E 171), еритрозин (E 127), желатин, чорнила чорні (у разі нанесення торгового знаку підприємства – ЗТ; містять шлак Glaze 45 % розчин в етанолі, заліза оксид чорний (E 172), пропіленгліколь, аміаку розчин концентрований).

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом білого кольору і непрозорою кришечкою рожевого кольору. Вміст капсул – порошок білого з жовтуватим відтінком кольору. Допускається наявність агрегатів часток порошку. На капсулу допускається наносити товарний знак підприємства – ЗТ.

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

#### Фармакологічні властивості.

##### Фармакодинаміка.

**Механізм дії.** Флуконазол – протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450 (CYP), що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу у дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на рівень ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозі 200-400 мг на добу не проявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів або на відповідь на стимуляцію АКТГ у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або багаторазово не впливає на метаболізм антипірину.

**Чутливість *in vitro*.** Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність щодо видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C. krusei* є до нього резистентною.

Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomycetes dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

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

**Механізм резистентності.** Мікроорганізми роду *Candida* демонструють численні механізми резистентності

до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, що мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та у клінічній практиці. Повідомлялося про випадки розвитку суперінфекції *Candida spp.*, іншими, ніж *C. Albicans*, видами, що часто є нечутливими до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Для лікування таких випадків слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби.

#### **Фармакокінетика.**

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

**Абсорбція.** Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90% досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

**Розподіл.** Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11-12 %).

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80% концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі.

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

**Екскреція.**  $T_{1/2}$  флуконазолу з плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % застосованої дози виявляється у сечі у незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий  $T_{1/2}$  препарату з плазми крові дає можливість разового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

**Ниркова недостатність.** У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20мл/хв)  $T_{1/2}$  збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

**Пацієнти літнього віку** Зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку залежать від параметрів функцій нирок.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

##### **Лікування таких захворювань у дорослих як:**

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

### Профілактика таких захворювань у дорослих як:

- рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;
- рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з високим ризиком його розвитку;
- зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік);
- профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнти зі зловживаннями застосуваннями крові, які отримують хіміотерапію або пацієнти при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

**Діти.** Застосовувати лікарський засіб у формі капсул даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років.

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

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

**Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату/інших азольних сполук. Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище. Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

**Цизаприд:** повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане.

**Терфенадин:** через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTс, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTс. Застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане. При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

**Астемізол:** сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може зменшити кліренс астемізолу.

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

**Пімозид та хінідин:** сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричиняти подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

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

#### Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

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

**Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.** Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

**Рифампіцин:** одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25% та скорочувало  $T_{1/2}$  флуконазолу на 20%. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

**Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.** Флуконазол є потужним інгібітором CYP2C9 та помірним інгібітором CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ізоферменту CYP2C19. Окрім зафіксованих та описаних взаємодій, наведених нижче, існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 та CYP3A4 при одночасному застосуванні їх із флуконазолом. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. У зв'язку з тривалим  $T_{1/2}$  флуконазолу його пригнічувальна дія на ферменти зберігається протягом 4-5 діб.

**Альфентаніл:** одночасне застосування флуконазолу у дозі 400 мг та альфентанілу у дозі 200 мкг/кг супроводжується двократним збільшенням показника  $AUC_0$  (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні дози альфентанілу.

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

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

**Антикоагулянти:** як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, гематурія та мелена) на тлі подовження протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

**Бензодіазепіни короткої дії, наприклад, мідазолам, триаолом.** Призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та  $T_{1/2}$  у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триаололаму перорально призводило до підвищення AUC та  $T_{1/2}$  у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триаололаму спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триаололаму.

Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

**Карбамазепін:** флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну у сироватці крові на 30%. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату.

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

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

**Циклофосфамід:** одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну у сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, враховуючи можливий ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну у сироватці крові.

**Фентаніл:** повідомлялося про один летальний випадок внаслідок інтоксикації фентанілом через можливу взаємодію між фентанілом та флуконазолом. Флуконазол значно уповільнює елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призводити до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

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

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

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

**Еверолімус:** флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу у сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

**Сиролімус:** флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів від прийому препарату.

**Такролімус:** флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу у сироватці крові до 5разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

**Лозартан:** флуконазол пригнічує перетворення лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74). Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

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

**Нестероїдні протизапальні препарати:** при одночасному застосуванні з флуконазолом  $C_{max}$  та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23% та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400мг)  $C_{max}$  та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

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

**Фенітоїн:** флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну у печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення  $AUC_4$  фенітоїну на 75% та  $C_{min}$  на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

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

**Рифабутин:** флуконазол підвищує концентрацію рифабутину у сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80%. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

**Саквінавір:** флуконазол підвищує AUC та  $C_{max}$  саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

**Похідні сульфонілсечовини:** одночасне застосування флуконазолу із пероральними похідними сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід, гліпізид та толбутамід) призводило до пролонгування їх  $t_{1/2}$ . Рекомендується проводити частий контроль цукру у крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

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

**Алкалоїди барвінку:** флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

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

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

**Зидовудин:** флуконазол підвищує  $C_{max}$  та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні.  $T_{1/2}$  зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

**Азитроміцин:** при одночасному пероральному разовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

**Пероральні контрацептиви:** при застосуванні флуконазолу у дозі 50мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

### **Особливості застосування.**

**Дерматофітія.** Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей останній не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20%. Тому флуконазол не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

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

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

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

**Гепатобіліарна система.** Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

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

**Серцево-судинна система.** Деякі азолі, у тому числі й флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT.

Флуконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4, протипоказане.

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

**Дерматологічні реакції.** Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайєлла. Пацієнти, хворі на СНІД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

**Гіперчутливість.** У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

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

**Терфенадин.** Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

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

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

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

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

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

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

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

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

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

**Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати перорально. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибової інфекції. При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Дорослі.

*Криптококоз.*

– Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400мг у перший день.

Підтримуюча доза – 200-400мг/добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

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

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

*Інвазивні кандидози.* Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день. Підтримуюча доза – 400мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2тижні після перших негативних результатів посіву крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

*Кандидоз слизових оболонок.*

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

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

– Кандидурія: рекомендована доза становить 200-400 мг/добу протягом 7-21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом тривалість лікування може бути збільшена

– Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг/добу протягом 14 днів.

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

Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або при зниженні імунітету.

*Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мають високий ризик його розвитку.*

– Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100-200 мг/добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування є необмеженою для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

*Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією.* Рекомендована доза становить 200-400 мг. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм<sup>3</sup>

*Генітальні кандидози.*

– Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт: рекомендована доза становить 150 мг одноразово.

– Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше рецидивів захворювання на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз в 3 дні. Усього слід застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього слід застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

*Дерматомікози.*

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

Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

– Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300-400 мг 1 раз на тиждень протягом 1-3 тижнів.

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

*Діти.* Застосовувати лікарський засіб у формі капсул даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Препарат застосовувати 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушенням функцій нирок наведено нижче. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

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

Ефективність та безпека застосування флуконазолу для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

*Діти віком від 5 до 11 років.*

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

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

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання. Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунodefіцитом: доза препарату становить 3-12мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

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

Пацієнти з нирковою недостатністю. При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушенням функцій нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у перший день лікування слід застосовувати початкову дозу 50-400мг залежно від терапевтичних показань. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до нижченаведеної таблиці:

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

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

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

При необхідності призначення флуконазолу у дозі менше 200 мг застосовувати препарат у необхідному дозуванні або лікарській формі.

Діти. Застосовувати лікарський засіб у формі капсул даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай можливо у віці від 5 років.

### **Передозування.**

*Симптоми:* галюцинації та параноїдальна поведінка.

*Лікування:* симптоматичне (у тому числі промивання шлунка і підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться в основному з сечею, тому форсований діурез може пришвидчити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

### **Побічні реакції.**

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* анафілаксія.

*Метаболічні та аліментарні розлади:* зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

*Психічні порушення:* безсоння, сонливість.

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

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго.

*З боку серця:* пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

*Гепатобіліарні розлади:* підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* міалгія.

*Загальні розлади:* підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

*Діти.* Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів співставні з такими у дорослих.

***Термін придатності.*** 5 років.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Капсули № 1, № 2, № 3, № 4, № 7, № 10 у блістері у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.