

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ

(FLUCONAZOLE-DARNITSA)

#### **Склад:**

діюча речовина: fluconazole;

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

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

**Лікарська форма.** Капсули.

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

#### **Фармакотерапевтична група.**

Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТХ J02A C01.

#### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

**Механізм дії.** Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом Р450, 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 грибових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

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

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

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

#### Фармакокінетика.

Абсорбція. Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень лікарського засобу у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівень флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні лікарського засобу. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування лікарського засобу при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через

0,5–1,5 години після прийому лікарського засобу. Концентрація лікарського засобу у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл. Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11–12 %). Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до концентрації лікарського засобу у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

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

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

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

#### Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно знизити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу і меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

#### Пацієнти літнього віку.

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

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### Дорослі.

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

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

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

#### Діти.

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

*Профілактика* кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом.

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

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

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до інших компонентів лікарського засобу;
- одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/доба та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування);

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

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

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

*Цизаприд, астемізол, пімозид, хінідин, еритроміцин:* одночасне застосування вищевказаних лікарських засобів та флуконазолу може призвести до подовження інтервалу QT, пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» та, як наслідок, до раптової смерті. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане.

*Терфенадин:* при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу одночасно з терфенадином не було виявлено подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 400 мг на добу та вище з терфенадином значно підвищує його рівень у плазмі крові, що може призвести до тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QT. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі нижче 400 мг на добу з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 400 мг на добу з терфенадином протипоказано.

*Аміодарон:* одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до пригнічення метаболізму аміодарону. Спостерігався зв'язок між застосуванням аміодарону та подовженням інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та аміодарону протипоказане.

#### *Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів не рекомендується.*

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

#### *Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.*

*Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.* Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, застосування циметидину, антацидів або подальше опромінення усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

*Рифампіцин:* одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. При одночасному застосуванні лікарських засобів може потребуватися підвищення дози флуконазолу.

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

сечогінні засоби.

#### Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9 та CYP3A4:* флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 і помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19. При одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 і CYP3A4 у тому числі алкалоїдів барвінку, альфентанілу, блокаторів кальцієвих каналів, еверолімусу, сиролімусу (також шляхом пригнічення Р-глікопротеїну), такролімусу, нестероїдних протизапальних засобів, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку, флурбіпрофену), саквінавіру (також шляхом пригнічення Р-глікопротеїну). Блокатори кальцієвих каналів: деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій. Підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкрістину і вінбластину) призводить до розвитку нейротоксичних ефектів. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Застосовувати такі комбінації лікарських засобів слід з обережністю, при цьому слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення. Взаємодії між флуконазолом і комбінацією саквінавір/ритонавір не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими.

*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. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і контроль рівня креатинкінази у плазмі крові. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

*Вориконазол, зидовудин, карбамазепін, метадон, рифабутин, цефексоксим, циклоспорин, фенітоїн (внутрішньовенно):* одночасне застосування флуконазолу та вищевказаних лікарських засобів підвищує  $C_{max}$  (для фенітоїну  $C_{min}$ ) і AUC останніх; лікарські засоби можна застосовувати одночасно за умови корекції дози вищевказаних лікарських засобів залежно від концентрації у плазмі крові. Флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії лікарського засобу. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. Слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину. Слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

*Тофацитиніб:* вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тофацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінаціях з цими лікарськими засобами.

*Азитроміцин:* у ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу

на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій між ними виявлено не було.

**Альфентаніл:** під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення  $AUC_{10}$ , можливо через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

**Амітриптилін/нортриптилін:** флуконазол посилює дію амітриптиліну/нортриптиліну. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується контролювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії, через 1 тиждень та у разі необхідності провести корекцію їх дози.

**Амфотерицин В:** у ході доклінічних досліджень одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим тваринам із нормальним імунітетом та інфікованим тваринам 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 лікарських засобів 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 (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні із подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг протромбінового часу та у разі необхідності – корекція дози варфарину.

**Бензодіазепіни короткої дії (наприклад, мідазолам, триазолам):** призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта та зменшення дози бензодіазепінів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення  $AUC$  та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення  $AUC$  та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

**Вітамін А:** повідомлялося, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Лікарські засоби можна застосовувати одночасно, беручи до уваги ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

**Лозартан:** флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-3174), що зумовлює велику частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II при застосуванні лозартану. Рекомендується здійснювати моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

**Пероральні контрацептиви:** проводилося 2 фармакокінетичні дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні

флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу 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.

*Преднізон:* повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Рекомендується моніторинг стану пацієнтів з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

*Похідні сульфонілсечовини:* при одночасному застосуванні флуконазол пролонгував період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Рекомендується моніторинг рівня глюкози, а у разі необхідності – корекція дози флуконазолу.

*Теофілін:* у дослідженні взаємодії лікарських засобів застосування флуконазолу по 200 мг 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, рекомендується спостерігати для виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. При появі ознак токсичності лікарський засіб слід відмінити.

*Фентаніл:* повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок взаємодії фентанілу та флуконазолу. У дослідженнях було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання. При одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта, а у разі необхідності – корекція дози фентанілу.

*Циклофосфамід:* одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Лікарські засоби можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

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

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

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано здійснювати моніторинг побічних

реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може потребуватися коригування дози НПЗП.

*Івакафтор*: супутнє застосування з івакафтором, підсилювачем муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності, підвищує експозицію івакафтору в 3 рази, а гідроксиметилівакафтору (M1) – у 1,9 рази. Для пацієнтів, які одночасно застосовують помірні інгібітори СYP3A, такі як флуконазол і еритроміцин, рекомендується зниження дози івакафтору до 150 мг один раз на добу.

### **Особливості застосування.**

Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

*Застосування при глибоких ендемічних мікозах, криптококозі, дерматофітії.* Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу та інших форм ендемічних мікозів, таких як паракондідіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не є ефективнішим за гризеофульвін, тому флуконазол не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

*Вплив на сечовидільну систему.* Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Недостатність надниркових залоз.* Відомо, що кетоконазол спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в підрозділі «Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби» вище.

*Вплив на гепатобіліарну систему.* 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 лікарського засобу, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, для виявлення симптомів більш тяжкого ураження печінки.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції 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.

*Вплив на серцево-судинну систему.* 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.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

*Вплив на систему цитохрому P450.* Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19.

Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів при одночасному застосуванні флуконазолу та лікарських засобів з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

*Дерматологічні реакції.* Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій, як злаякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона) та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів.

Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

*Застосування при глибоких ендемічних мікозах, криптококозі, дерматофітії.* Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу та інших форм ендемічних мікозів, таких як паракоксидіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не є ефективнішим за гризеофульвін, тому флуконазол не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

*Вплив на сечовидільну систему.* Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Недостатність надниркових залоз.* Відомо, що кетоконазол спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в підрозділі «Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби» вище.

*Вплив на гепатобіліарну систему.* 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 лікарського засобу, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, для виявлення симптомів більш тяжкого ураження печінки.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції 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.

*Вплив на серцево-судинну систему.* Деякі азоли, 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.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

*Вплив на систему цитохрому P450.* Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19.

Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів при одночасному застосуванні флуконазолу та лікарських засобів з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

*Дерматологічні реакції.* Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій, як злоякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона) та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів.

Повідомлялося про реакцію лікарських засобів з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром).

При появі висипів, які можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, слід припинити застосування лікарського засобу пацієнтам із поверхневою грибковою інфекцією. При появі висипів, які можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів з інвазивною/системною грибковою інфекцією, а у разі розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми – припинити застосування лікарського засобу.

*Реакції гіперчутливості.* Під час застосування флуконазолу у рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

При появі висипів, які можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, слід припинити застосування лікарського засобу пацієнтам із поверхневою грибковою інфекцією. При появі висипів, які можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів з інвазивною/системною грибковою інфекцією, а у разі розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми – припинити застосування лікарського засобу.

*Реакції гіперчутливості.* Під час застосування флуконазолу у рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами

непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дані, отримані при разовому або повторному застосуванні флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/доба) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), при застосуванні вагітним високих доз флуконазолу (400–800 мг/доба) протягом принаймні

3 місяців для лікування кокцидіоїдозу. 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.

Годування 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 лікарського засобу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Лікарський засіб застосовувати внутрішньо. Капсули ковтати цілими незалежно від прийому їжі.

Доза лікарського засобу залежить від виду та тяжкості грибової інфекції. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування лікарського засобу. При необхідності багаторазового застосування лікарського засобу лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибової інфекції.

Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

#### Дорослі.

*Криптококовий менінгіт:* лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 400 мг, у наступні – у дозі 200–400 мг/доба. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг. Тривалість лікування – 6–8 тижнів.

Для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг/доба протягом необмеженого часу.

*Кокцидіоїдоз:* лікарський засіб застосовувати у дозі 200–400 мг/доба. Для лікування деяких форм інфекцій, а особливо для лікування менінгіту, добову дозу можна збільшити до 800 мг. Тривалість лікування – 11–24 місяці чи довше залежно від стану пацієнта.

*Інвазивні кандидози:* лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 800 мг, у наступні – у дозі 400 мг/доба. Тривалість лікування зазвичай становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення симптомів кандидемії.

#### *Кандидоз слизових оболонок:*

– кандидоз ротоглотки, стравоходу: лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі 200–400 мг, у наступні – 100–200 мг/доба. Тривалість лікування у разі кандидозу ротоглотки – 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом, у разі кандидозу стравоходу – навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримувальна доза – 100–200 мг/добу, тривалість лікування 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом;

– для попередження рецидиву кандидозу стравоходу або ротоглотки у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: лікарський засіб застосовувати у дозі 100–200 мг/доба або у дозі 200 мг 3 рази на тиждень протягом необмеженого часу для пацієнтів з пригніченням імунітету;

– кандидурія: лікарський засіб застосовувати у дозі 200–400 мг/доба. Тривалість лікування – 7–21 день, але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом;

– хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: лікарський засіб застосовувати у дозі 50–100 мг/доба. Тривалість лікування – 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження імунітету.

*Хронічний атрофічний кандидоз:* лікарський засіб застосовувати у дозі 50 мг/доба. Тривалість лікування – 14 днів.

*Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт:* лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг одноразово.

*Рецидивуючий вагінальний кандидоз (4 або більше випадків на рік) та його профілактика:* лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг 1 раз на 3 дні (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

#### *Дерматомікози:*

– мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри:

лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу.  
Тривалість лікування – 2–4 тижні, у випадку мікозу стоп – до 6 тижнів;

– різнобарвний лишай: лікарський засіб застосовувати у дозі 300–400 мг 1 раз на тиждень.  
Тривалість лікування – 1–3 тижні;

– дерматофітний оніхомікоз: лікарський засіб застосовувати у дозі 150 мг 1 раз на тиждень.  
Лікування слід продовжувати, поки на місці інфікованого нігтя не відросте 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.

*Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією:* лікарський засіб застосовувати у дозі 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>.

### Діти.

Лікарський засіб у формі капсул застосовувати даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років. Максимальна добова доза 400 мг. Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу.

Дозування лікарського засобу для дітей із порушенням функції нирок наведено нижче.  
Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалась у дітей із нирковою недостатністю.

### *Діти віком від 12 років.*

Залежно від ваги та пубертатного розвитку слід оцінити, яка доза лікарського засобу (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 або 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг дітям спричиняє порівнянну системну експозицію.

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

### ***Діти віком від 5 до 11 років:***

**– кандидози слизових оболонок:** лікарський засіб застосовувати у перший день у дозі **6 мг/кг/доба, надалі – у дозі 3 мг/кг/доба;**

**– інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт:** лікарський засіб застосовувати у дозі **6–12 мг/кг/доба** залежно від ступеня тяжкості захворювання;

**– підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів із високим ризиком його розвитку:** лікарський засіб застосовувати у дозі **6 мг/кг/доба** залежно від ступеня тяжкості захворювання;

**– профілактика кандидозів у пацієнтів зі зниженим імунітетом:** доза лікарського засобу

становить 3-12 мг/кг/доба залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

#### Пацієнти із нирковою недостатністю.

При одноразовому застосуванні змінювати дозу не потрібно. Для хворих (включаючи дітей) із порушенням функції нирок при повторному застосуванні лікарського засобу слід у перший день лікування застосувати лікарський засіб у дозі 50-400 мг залежно від показань. Після цього (залежно від показань) добову дозу визначати залежно від кліренсу креатиніну:

| <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.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цієї категорії пацієнтів недостатньо.

#### Пацієнти літнього віку.

**Дозування слід підбирати залежно від стану нирок.**

#### Діти.

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

#### **Передозування.**

Повідомлялося про передозування флуконазолу та розвиток галюцинацій та параноїдальної поведінки.

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

#### **Побічні реакції.**

Найчастіше ( $> 1/10$ ) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), що пов'язана з лікуванням флуконазолом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

Нечасто: вертиго.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

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

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

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:*

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

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

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

*З боку обміну речовин, метаболізму:*

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

*З боку нервової системи:*

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

*З боку психіки:*

Нечасто: безсоння, сонливість.

*З боку серцево-судинної системи:*

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

*З боку крові та лімфатичної системи:*

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:*

Рідко: анафілаксія, бронхоспазм.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

реакції гіперчутливості, у тому числі:

Часто: висипання.

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

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

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

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:*

Нечасто: міалгія.

*Загальні розлади:*

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

*Діти.*

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

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

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