

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### ФЛУНОЛ® (FLUNOL®)

**Склад:**

*діюча речовина:* fluconazole;

1 капсула містить флуконазолу 50 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат;

*желатинова капсула містить:* титану діоксид (E 171), індигокармін (E 132).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.**

Противіробкові засоби для системного застосування, похідні триазолу. Код АТС J02A C01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інфекції іншої локалізації (наприклад, шкіри, легенів). Лікування носіїв та хворих на СНІД, пацієнтів після трансплантації органів, та інших пацієнтів, які отримують терапію імуносупресантами.

Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивної кандидозної інфекції (ураження черевної порожнини, ендокарда, ока, дихальних та сечовидільних шляхів).

Кандидоз слизових оболонок – орофарингеальний, езофагеальний, неінвазивні легеневі інфекції, кандидурія, поверхневий і хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (включаючи ВІЛ-інфікованих і хворих з імунодефіцитом).

Дерматомікози, особливо тяжкі грибові інфекції шкіри, резистентні до місцевої терапії (такі як дерматофітія стоп, мікоз гладкої шкіри, різнобарвний лишай), спричинені дерматофітами та кандидозними інфекціями.

Профілактика і лікування грибкових захворювань у хворих зі злоякісними новоутвореннями, після отримання цитостатиків, хіміо- або променевої терапії та хворих, які отримують імуносупресанти, і пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії. Для профілактики кандидозу у пацієнтів перед мієлотрансплантацією.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до флуконазолу або до азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою, або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Одночасне застосування терфенадину хворими, які отримують терапію флуконазолом у дозі 400 мг на добу або більшій; одночасне застосування флуконазолу та цизаприду. Період вагітності або годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Добова доза залежить від характеру та тяжкості грибкової інфекції.

**Дорослі**

Показання	Доза
	1 капсула = 50 мг
Криптококові інфекції, Кандидемія, дисемінований кандидоз	Перша доба – 400 мг, далі – від 200 до 400 мг 1 раз на добу
Кандидоз слизових оболонок	Від 50 мг до 100 мг 1 раз на добу
Профілактика кандидозу	Від 50 до 400 мг 1 раз на добу
Профілактика криптококового менінгіту у хворих на СНІД	200 мг 1 раз на добу
Дерматомікози	50 мг 1 раз на добу або 150 мг 1 раз на тиждень
Різнобарвний лишай	300 мг 1 раз на тиждень

#### *Тривалість лікування.*

При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях різних локалізацій – 6-8 тижнів.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазивної кандидозної інфекції тривалість лікування залежить від клінічного ефекту.

При перших епізодах захворювання на кандидоз слизових оболонок лікування продовжують протягом 7-14 днів, а пацієнтів із імунодефіцитом – 3 тижні. При дуже тяжких станах необхідна 30-денна терапія.

Для профілактики кандидозу флуконазол необхідно призначати у дозі від 50 мг до 400 мг на добу, які потім слід коригувати залежно від рівня нейтропенії та продовжувати лікування мінімум ще 7 днів після того, як кількість нейтрофілів перевищить 1000/мм<sup>3</sup>.

З метою профілактики рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію флуконазолом у дозі 200 мг/добу можна продовжувати протягом дуже тривалого часу.

Дерматомікоз слід лікувати від 2 до 4 тижнів, а дерматофітію стоп – протягом 6 тижнів.

Різнобарвний лишай – лікування протягом 2 тижнів.

#### *Діти віком старше 5 років.*

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

Дітям препарат не слід застосовувати у добовій дозі, що перевищує таку у дорослих.

Дозу не слід перевищувати за найвищу денну дозу для дорослих.

Флуконазол застосовують щодня 1 раз на добу.

При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза становить 3 мг/кг/добу. У 1-й день може бути призначена ударна доза – 6 мг/кг/добу – з метою швидшого досягнення постійних рівноважних концентрацій.

Для лікування генералізованого кандидозу та криптококової інфекції рекомендована доза становить 6-12 мг/кг/добу залежно від тяжкості захворювання.

Для профілактики грибкових інфекцій у хворих із пригніченим імунітетом, якщо розвиток інфекції пов'язаний із нейтропенією, що розвивається внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії, флуконазол призначають по 3-12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої терапії.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Якщо на даний час немає даних щодо порушення функції нирок, слід рекомендувати звичайний режим дозування.

Для пацієнтів із порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) режим дозування має відповідати наведеному нижче.

#### *Застосування хворим із нирковою недостатністю.*

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незміненому вигляді. При одноразовому прийомі флуконазолу хворим із початковим та помірним ступенем ниркової недостатності змінювати дозу не потрібно. Хворим (включаючи дітей) із порушенням функції нирок при багаторазовому застосуванні

препарату необхідно спочатку ввести ударну дозу, яка становить від 50 до 400 мг.

Після введення ударної дози добову дозу (залежно від показань) визначають за таблицею.

*Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю*

Кліренс креатиніну	Відсоток рекомендованої дози
> 50 мл/хв	100 %
≤ 50 мл /хв	50 %
Хворі, які регулярно перебувають на діалізі	100 % після кожного сеансу діалізу

**Побічні реакції.**

При застосуванні препарату можливі побічні реакції.

*Центральна нервова система:* головний біль, запаморочення, судоми, зміна смакових відчуттів.

*Травний тракт:* біль у животі, диспепсія, діарея, метеоризм, нудота, блювання.

*Гепатобіліарна система:* токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

*Імунна система:* анафілактичний шок, анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя.

*Кровотворна та лімфатична системи:* лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*Метаболічні процеси/особливості харчування:* гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

*Серцево-судинна система:* подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (Див. «Особливості застосування»).

*Шкіра та її придатки:* шкірні висипання, алопеція, екзофоліативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, свербіж шкіри, кропив'янка.

При прийомі флуконазолу можливе порушення функції нирок.

**Передозування.**

У разі прийому надмірної кількості капсул флуконазолу можуть спостерігатися такі симптоми: нудота, блювання, діарея, у тяжких випадках – судоми. Повідомлялося про окремі випадки передозування флуконазолу. Так, у одного пацієнта, інфікованого вірусом імунодефіциту людини, після прийому 8200 мг флуконазолу спостерігалися галюцинації та параноїдальна поведінка. Хворий був госпіталізований, його стан нормалізувався за 48 годин.

Рекомендується промивання шлунка та симптоматичне лікування. Флуконазол виводиться в основному із сечею; збільшений діурез прискорює виведення препарату. Проведення гемодіалізу протягом 3 годин знижує вміст флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

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

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились. Були описані випадки множинних уроджених пороків у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше приймали флуконазол у високих дозах (400-800 мг на добу) з приводу кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та прийомом флуконазолу не встановлений. Слід уникати застосування флуконазолу вагітним жінкам за винятком грибкових інфекцій, які потенційно загрожують життю (коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик для плода). При застосуванні під час годування груддю флуконазол проникає у грудне молоко у тих самих концентраціях, що й у кров, тому призначати препарат у період годування груддю не рекомендується.

**Діти.** Пероральне застосування препарату у вигляді капсул можливе дітям віком від 5 років.

### **Особливості застосування.**

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

Оскільки флуконазол виводиться в основному із сечою, слід бути обережними при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю. Добову дозу активної речовини слід коригувати залежно від кліренсу креатиніну.

Слід бути обережними при призначенні флуконазолу хворим з порушенням функції печінки. Під час лікування необхідно регулярно проводити моніторинг рівня печінкових ферментів і спостерігати за пацієнтом з метою виявлення можливих токсичних ефектів, оскільки флуконазол у рідких випадках може токсично впливати на печінку незалежно від добової дози, тривалості терапії, статі та віку пацієнтів. Порушення функції печінки здебільшого, але не завжди, минучі після припинення лікування флуконазолом. При підвищенні рівня печінкових ферментів лікар має зважити користь від проведення терапії та ризик розвитку більш тяжкого ураження печінки.

У разі значного підвищення активності печінкових ферментів або виникнення клінічних ознак погіршення функції печінки лікування флуконазолом слід припинити.

Можливість виникнення побічних ефектів зростає, якщо флуконазол призначений хворим на СНІД, рак або інші тяжкі захворювання, пацієнтам, які лікуються іншими лікарськими препаратами на фоні багаторазового застосування флуконазолу. У такої категорії хворих можуть спостерігатися зміни показників крові, функції печінки, нирок та інші біохімічні функції, тяжкі шкірні реакції, однак клінічне значення цих явищ та їх зв'язок із застосуванням флуконазолу не встановлений. Тяжкі токсичні ускладнення печінки відзначалися у хворих із порушеною функцією печінки при комплексній терапії кількома лікарськими препаратами разом із флуконазолом. Тому при клінічних ознаках порушення функції печінки, які можуть бути пов'язані із застосуванням флуконазолу, слід припинити лікування, провести обстеження та вжити відповідні заходи. При появі шкірних реакцій, таких як висипання, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, що можна пов'язувати із застосуванням флуконазолу, прийом препарату слід припинити. ВІЛ-інфіковані пацієнти більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні лікарських засобів. При розвитку додаткових шкірних висипань внаслідок прийому флуконазолу при лікуванні поверхневих грибкових інфекцій шкіри застосування флуконазолу слід припинити. При появі висипу у пацієнтів із системним кандидозом слід припинити застосування флуконазолу при розвитку бульозних уражень шкіри чи мультиформної еритеми.

Недостатньо інформації про безпечність застосування флуконазолу при тривалому застосуванні. Як і при застосуванні інших азолів, у рідких випадках можливий розвиток анафілаксії.

Деякі азоли, включаючи флуконазол, можуть спричиняти продовження інтервалу QT на електрокардіограмі. У післяреєстраційному періоді повідомлялося про рідкі випадки подовження інтервалу QT та аритмії на зразок *torsade de pointes*. Хоча зв'язок між прийомом флуконазолу та появою подовження інтервалу QT до кінця нез'ясований, слід дотримуватися обережності при застосуванні флуконазолу пацієнтам із потенційним ризиком виникнення подовження інтервалу QT, а саме: вроджені чи задокументовані набуті випадки подовження інтервалу QT, кардіоміопатія, особливо з серцевою недостатністю, синусова брадикардія, існуюча симптоматична аритмія, одночасний прийом препаратів, які подовжують інтервал QT і не метаболізуються CYP3A4, електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія). (див «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати при спадковій непереносимості галактози, дефіциті лактази Лаппа або порушенні мальабсорбції глюкози-галактози.

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

Досвід застосування флуконазолу свідчить про те, що погіршення здатності керувати автомобілем та механізмами, пов'язане з прийомом препарату, малоімовірне.

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

#### ***Антикоагулянти***

За даними досліджень у пацієнтів, які застосовували варфарин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %.

У постреєстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, кровотеча з носа, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол одночасно з варфарином. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, котрі застосовують кумаринові антикоагулянти.

#### ***Азитроміцин***

Одночасне разове пероральне застосування азитроміцину у дозі 1200 мг внутрішньо і флуконазолу у дозі 800 мг внутрішньо не призвело до жодних значимих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом і азитроміцином.

#### ***Бензодіазепіни (короткої дії)***

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

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

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

#### ***Цизаприд***

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

Пацієнтам, котрі отримують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

#### ***Циклоспорин***

За даними кінетичного дослідження, у реципієнтів пересаджених нирок флуконазол у дозі 200 мг на добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому прийомі флуконазолу по 100 мг на добу змін рівня циклоспорину у реципієнтів кісткового мозку не відзначали. При лікуванні флуконазолом рекомендується визначати концентрацію циклоспорину в крові.

#### ***Гідрохлоротіазид***

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

#### ***Пероральні контрацептиви***

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

У дослідженні при прийомі флуконазолу у дозі 300 мг 1 раз на тиждень площа під кривою «концентрація-час» (AUC) етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. Малоімовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих оральних контрацептивів.

#### ***Фенітоїн***

Одночасне призначення флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації



фенітоїну до клінічно значущого ступеня.

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

#### *Рифабутин*

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

При одночасному призначенні флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту.

Слід пильно спостерігати за хворими, які отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

#### *Рифампіцин*

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

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

#### *Препарати сульфонілсечовини*

Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців.

Флуконазол і пероральні сульфонілсечовинні препарати можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

#### *Такролімус*

Находили повідомлення про взаємодію флуконазолу і такролімусу, внаслідок якої відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності.

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

#### *Терфенадин*

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

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

Одночасне призначення флуконазолу в дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказано.

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

#### *Теofilін*

Прийом флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвів до зниження середньої швидкості кліренсу теofilіну із плазми на 18 %.

При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теofilін у високих дозах, або хворих із підвищеним ризиком токсичної дії теofilіну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теofilіну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

#### *Зидовудин*

Кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, які, були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину. Флуконазол може підвищити плазмові концентрації індинавіру, тому дози цих препаратів повинні бути адекватно знижені.

#### *Астемізол*

Застосування флуконазолу пацієнтам, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P<sub>450</sub>, може супроводжуватись підвищеними концентраціями даних препаратів у сироватці крові. При відсутності достовірної інформації, слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. Пацієнти потребують ретельного нагляду.

*Ендогенні стероїди:* прийом флуконазолу у дозі 50 мг на добу не впливає на рівень ендогенних стероїдів у жінок. У здорових волонтерів при прийомі флуконазолу у дозі 200-400 мг на добу відсутні

клінічні прояви щодо впливу на рівень ендогенних стероїдів.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому взаємодія є потенційно можливою. Одночасне застосування з їжею, циметидином, антацидами, а також тотальне опромінювання тіла при пересадці кісткового мозку не мало клінічно значимого впливу на всмоктування флуконазолу.

*Флувастин.* Введення флувастатину здоровим добровольцям, які попередньо приймали флуконазол (СУР2С9 інгібітор), призводить до підвищення накопичення і пікової концентрації флувастатину на 84 % і 44 % відповідно. Хоча немає клінічного підтвердження, що профіль безпечності флувастатину змінюється у пацієнтів, які попередньо приймали флуконазол протягом 4 днів, слід з обережністю застосовувати флувастатин одночасно з флуконазолом.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Флуконазол являє собою активну речовину групи триазолу. Препарат застосовують для лікування поверхневих і системних грибкових інфекцій. За рахунок потужного інгібування ферменту 14 $\alpha$ -деметилази грибкової клітини він пригнічує синтез ергостеролу, основного компонента мембран клітин грибів і плісняви. Чинить фунгістатичну дію і є активним відносно численних патогенних грибів, таких як *Candida spp.* (*C.albicans*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, та більшості дерматофітів. Флуконазол менш активний відносно *Aspergillus spp.* та *Penicillium marneffei*, не діє на гриби *C. krusei*, *C. glabrata*, *Fusarium spp.* та зигоміцети.

*Фармакокінетика.* Флуконазол добре абсорбується після перорального прийому; його біодоступність перевищує 90 %. Лише 11-12 % флуконазолу зв'язуються з білками плазми крові. Об'єм розподілу приблизно такий самий, як і об'єм розподілу води в організмі. Флуконазол добре проникає в усі рідини організму, включаючи ліквор. Максимальні рівні вмісту у плазмі крові досягаються протягом 0,5-1,5 години, біологічний період напіврозпаду становить майже 30 годин (що є підставою для одноразового застосування препарату у лікуванні вагінального кандидозу; за всіма іншими показаннями флуконазол застосовують 1 раз на добу). Менше 5 % флуконазолу метаболізується під час першого проходження через печінку. Приблизно 80 % флуконазолу не зазнає метаболізму і виводиться нирками, залишок виводиться у вигляді метаболітів.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді желатинові капсули № 3 з кришечкою синього кольору та корпусом білого кольору, заповнені порошком білого кольору.

**Термін придатності.** 4 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 3 або 7 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

НОБЕЛФАРМА ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

### **Місцезнаходження.**

Санкаклар Коуї 81100 м. Дюздже, Туреччина.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)