

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ФЛУКОНАЗ**  
**(FLUCONAZ)**

**Склад:**

*діюча речовина:* флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 50 мг; 100 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, тальк, аеросил.

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Флуконазол. Код АТС J02AC01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Інфекції, зумовлені кандидами, у тому числі генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазійної кандидозної інфекції (інфекції очеревици, очей, дихальних та сечових шляхів); кандидоз слизових оболонок, у тому числі порожнини рота та глотки, стравоходу; неінвазійні бронхолегеневі інфекції; кандидурія; шкірно-слизовий та хронічний атрофічний кандидоз слизових оболонок порожнини рота, пов'язаний з носінням зубних протезів. Криптококовий менінгіт і криптококова інфекція іншої локалізації; дерматомікози, зокрема мікози ступнів, тіла, пахової області, висівкоподібний лишай; оніхомікоз; глибокі ендемічні мікози, включно кокцидіомікоз, споротрихоз і гістоплазмоз; а також для профілактики грибкових інфекцій у пацієнтів, які отримують цитостатичну або променеву терапію.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до Флуконазу або азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою; одночасний прийом терфенадину хворим, які отримують терапію Флуконазом у дозі 400 мг/добу або більше.

**Спосіб застосування та дози.**

Добова доза флуконазолу залежить від перебігу та тяжкості фунгіальної інфекції. Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату має тривати до досягнення клініко-лабораторного ефекту (регрес активної грибової інфекції). Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт, або з рецидивуючими орофарингеальним кандидозом, зазвичай потребують підтримуючої терапії для попередження рецидиву. Терапія може бути розпочата до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й антимікробні препарати.

**Дорослі**

При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях інших локалізацій у перший день призначають 400 мг, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг один раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від ефективності лікування, але звичайно продовжується щонайменше 6–8 тижнів при криптококовому менінгіті.

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.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазійної кандидозної інфекції доза, як правило, становить 400 мг у першу добу, а далі – по 200 мг/добу. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг/добу. Тривалість терапії залежить від клінічного

ефекту.

При орофарингеальному кандидозі звичайна доза становить від 50 до 100 мг один раз на добу протягом 7–14 днів. При потребі терапія може бути значно продовжена у пацієнтів з тяжкими порушеннями імунної функції.

При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному із носінням зубних протезів, звичайна доза становить 50 мг/добу на 14 днів, одночасно застосовуючи місцеві антисептичні засоби для протезу. При інших кандидозних інфекціях слизової (кандидозний езофагіт, неінвазивна бронхопульмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий кандидоз тощо), за винятком генітального кандидозу, звичайна ефективна доза становить від 50 до 100 мг на добу протягом 14–30 днів.

Для запобігання рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД після повного курсу основної терапії, флуконазол можна призначити в дозі 150 мг один раз на тиждень.

Для профілактики кандидозу рекомендована доза флуконазолу становить 50–400 мг один раз на добу, залежно від ступеня ризику розвитку грибкової інфекції.

За наявності високого ризику генералізованої інфекції (наприклад, у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 400 мг один раз на добу. Флуконазол призначають за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після того, як кількість нейтрофілів підвищується понад 1000 в 1 мм<sup>3</sup>, лікування продовжують ще протягом 7 днів.

При лікуванні шкірних інфекцій, зокрема мікозу стоп, мікозу гладенької шкіри, пахового дерматомікозу і кандидозних інфекцій, рекомендована доза становить 150 мг парентерально один раз на тиждень або 50 мг один раз на день. Зазвичай лікування продовжується протягом 2–4 тижнів, але при мікозі стоп може тривати до 6 тижнів.

При лікуванні різнобарвного лишая рекомендована доза становить 300 мг раз на тиждень протягом 2 тижнів; окремим пацієнтам лікування може бути продовжено до трьох тижнів в тому ж дозуванні, тоді як для деяких пацієнтів може бути достатньою і разова доза від 300 до 400 мг. Альтернативний режим дозування – 50 мг парентерально один раз на добу протягом 2–4 тижнів.

При мікозі нігтів рекомендована доза становить 150 мг один раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, доки не заміниться уражений ніготь (виросте здоровий ніготь). Період відновлювального росту нігтів на руках та ногах зазвичай триває від 3 до 6 місяців та від 6 до 12 місяців відповідно. Цей процес може варіювати залежно від індивідуальних особливостей та віку пацієнта. Після успішного лікування довготривалої хронічної інфекції нігті зостаються неправильної форми.

При глибоких ендемічних мікозах можуть знадобитись дози препарату від 200 до 400 мг на добу аж до 2 років. Тривалість терапії – індивідуальна, але, як правило, становить 11–24 місяці для лікування кокцидіомікозу, 2–17 місяців – параккокцидіомікозу, 1–16 місяців – споротрихозу і 3–17 місяців – гістоплазмозу.

#### *Діти віком старше 5 років*

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

Для дітей препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку у дорослих. Флуконазол застосовують щодня один раз на добу.

При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза становить 3 мг/кг/добу. У перший 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, у яких ризик розвитку 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 нейтропенії.

*Особи літнього віку*

Якщо не виявлено порушення функції нирок, слід рекомендувати звичайний режим дозування. Для пацієнтів з порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну <50 мл/хв) режим дозування повинен відповідати наведеному нижче.

*Застосування для пацієнтів із порушенням функції нирок*

Флуконазол виводиться, в основному, з сечею у незміненому стані. При одноразовому прийомі змінювати дозу не потрібно. Хворим (включаючи дітей) з порушенням функції нирок при багаторазовому застосуванні препарату потрібно спочатку ввести ударну дозу, яка становить від 50 до 400 мг.

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

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

При переведенні з внутрішньовенного застосування на пероральний прийом або навпаки немає необхідності змінювати добову дозу.

***Побічні реакції.***

Зазначені нижче небажані реакції під час клінічних досліджень зустрічалися найчастіше і їх виникнення було пов'язане із застосуванням препарату.

*Центральна нервова система:* головний біль.

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

*Печінка/жовчовидільна система:* токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

*Шкіра:* висип.

У деяких хворих на СНІД або рак при лікуванні флуконазолом спостерігались зміни показників крові, функцій нирок та печінки, однак клінічні прояви цих змін та їх зв'язок із застосуванням флуконазолу не були встановлені.

Крім того, після впровадження препарату у широку медичну практику були отримані повідомлення щодо таких небажаних явищ:

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

*Імунна система:* анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

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

*Центральна та периферична нервові системи:* запаморочення, судоми, порушення смаку.

*Серцево-судинна система:* подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

*Травний тракт:* порушення травлення, блювання.

*Печінка/жовчовидільна система:* печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

*Шкіра та її придатки:* алопеція, екзофоліативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

### ***Передозування.***

Проявляється галюцинаціями та параноїдальною поведінкою. Лікування – симптоматичне (в т.ч. підтримуюча терапія та промивання шлунка, форсований діурез). Сеанс гемодіалізу протягом 3 годин знижує рівень Флуконазу в плазмі крові приблизно на 50 %.

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

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних та жінок дітородного віку, без застосування контрацепції. Застосування препарату у період вагітності можливе тільки за наявності тяжких або загрожуючих життю форм грибкових інфекцій, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. За необхідності застосування препарату у період лактації слід вирішити питання про припинення годування груддю.

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

### ***Особливості застосування.***

Протягом усього курсу лікування треба контролювати функцію нирок і печінки. При підвищенні активності печінкових ферментів у крові слід вирішити питання про доцільність подальшого прийому препарату. При виникненні висипів на шкірі треба припинити застосування Флуконазу.

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

Вплив на швидкість реакцій при застосуванні флуконазолу малоімовірний.

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

#### ***Антикоагулянти***

У здорових чоловіків-добровольців, 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***

Одночасний разовий пероральний прийом азитроміцину у дозі 1200 мг флуконазолу у дозі 800 мг не призвів до жодних значущих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом і азитроміцином. Не має значущого впливу на фармакокінетику при взаємодії флуконазолу й азитроміцину.

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

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

Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу в 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 застосування 200 мг флуконазолу один раз на добу і 20 мг цизаприду чотири рази на добу призводило до значного зростання концентрації цизаприду в плазмі крові і подовження інтервалу

QT.

Пацієнтам, котрі застосовують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

#### *Циклоспорин*

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

#### *Гідрохлортіазид*

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували флуконазол, багаторазове застосування гідрохлортіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі на 40 %. Вплив на цей показник не потребує зміни в 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/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 один раз на тиждень площа під кривою “концентрація–час” (AUC) етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. При багаторазовому прийомі флуконазолу у наведених дозах негативний вплив на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів мало ймовірний.

#### *Фенітоїн*

Одночасне застосування 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 застосуванні флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту.

Слід пильно спостерігати за хворими, які лікуються рифабутином та флуконазолом одночасно.

#### *Рифампіцин*

Одночасне застосування флуконазолу і рифампіцину призвело до зменшення AUC (площа під кривою «концентрація-час») на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %.

У хворих, які застосовують 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 й 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

Сторінка 6 з 7. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності.  
Слід ретельно наглядати за хворими, котрі застосовують 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 в 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 в плазмі крові.

Одночасне застосування флуконазолу в дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказане. Лікування флуконазолом у дозах менше 400 мг на добу в поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

#### *Теофілін*

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

При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; 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.

#### *Астемізол*

Застосування флуконазолу пацієнтам, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P<sub>450</sub>, може супроводжуватись підвищеними концентраціями цих препаратів у сироватці крові. За відсутності достовірної інформації, слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. За пацієнтами слід пильно спостерігати.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Флуконаз належить до протигрибкових засобів класу триазольних сполук. Чинить виражену протигрибкову дію, специфічно інгібує синтез грибкових стеролів. Специфічно діє на грибкові ферменти, залежні від цитохрому P<sub>450</sub>. Активний щодо різних штамів *Candida spp.*, включаючи вісцеральний кандидоз, *Cryptococcus neoformans*, включаючи внутрішньочерепні інфекції, *Microsporum spp.*, і *Trichophyton spp.* Флуконаз активний щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, включаючи внутрішньочерепні інфекції, *Histoplasma capsulatum*.

*Фармакокінетика.* Максимальна концентрація Флуконазу в плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому. З білками плазми крові зв'язується 11-12 % Флуконазу. У спинномозковій рідині концентрація Флуконазу досягає 80 % рівня концентрації в плазмі крові.

Період напіввиведення препарату становить близько 30 годин, виводиться з сечею, причому 80 % - у незміненому вигляді. Флуконаз виводиться, в основному, нирками; майже 80 % застосованої дози виводиться з сечею в незміненому вигляді. Кліренс Флуконазу прямо пропорційний кліренсу креатиніну.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули; половина капсули від біло-

Сторінка 7 з 7. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
жовтого до насиченого жовтого кольору, половина капсули від блакитного до зеленого кольору; вміст капсули – порошок білого кольору.

**Термін придатності.** Термін придатності – 4 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі 10 – 25 °С.

**Упаковка.** 10 капсул у блістері, один блістер у картонній упаковці (упаковка № 10).

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** «БЕЛКО ФАРМА», Індія.

**Місцезнаходження.** 515, Модерн Індастріал Естейт, Бахадургарх- 124507, (Гар'яна), Індія.