

## **Состав**

*действующее вещество:* флуконазол;

1 капсула твердая содержит 50 мг;

*вспомогательные вещества:*

*содержимое капсулы:* лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат

*капсульная оболочка:* титана диоксид (E 171), бриллиантовый синий FCF (E 133), желатин, азорубин (E 122) (только для капсул 200 мг).

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:*

*капсулы твердые по 50 мг:* твердые желатиновые капсулы, наполненные белым или желтовато-белым однородным порошком, с непрозрачной крышечкой голубого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые препараты для системного применения, производные триазола. Код АТХ J02A C01.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия.

Флуконазол - противогрибковый препарат, который относится к классу триазолов. Его первичным механизмом действия является ингибирование грибкового 14- $\alpha$ -ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковое действие флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола 50 мг в сутки в течение 28 дней не влияло на уровень концентрации тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень концентрации эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе от 200 до 400 мг в сутки, не проявлял клинически значимого действия на уровень эндогенных стероидов или ответа на стимуляцию АКТГ (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

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

### Чувствительность in vitro

In vitro флуконазол демонстрирует противогрибковое действие в отношении большинства клинически распространенных видов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности, тогда как *C. krusei* является резистентной к флуконазолу.

Флуконазол in vitro также проявляет активность против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* так же, как и против эндемичных грибковых форм *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

### Соотношение фармакодинамика/фармакокинетика

Во время исследований на животных была обнаружена корреляция между показателями МПК (МИК) и эффективностью воздействия на экспериментальную модель микоза, вызванного видом *Candida*. Во время клинических исследований выявлено почти 1: 1 линейное соотношение между AUC и дозой флуконазола. Имеющийся также прямой, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительной клинической ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Также лечение менее эффективным в случае инфекций, вызванных штаммами с высшим МИК флуконазола.

### Механизм резистентности

Вид *Candida* имеет ряд механизмов резистентности к азольным противогрибковым препаратам. Грибковые штаммы, которые развили один или более этих механизмов резистентности, известные как характеризующиеся высокой МПК (МИК) к флуконазолу, что неблагоприятно влияет на эффективность in vivo и в клинических условиях. Сообщалось о случаях суперинфекции видами *Candida*, иными, чем *C. albicans*, которые часто от природы нечувствительны к флуконазолу (например, *Candida krusei*). Такие

случаи могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

Пределные значения (в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по исследованиям чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST))

На основании анализов данных фармакокинетики/фармакодинамики (ФК / ФД), чувствительности in vitro и клинической ответы были определены предельные значения для флуконазола по видам Candida. Они делятся на предельные значения, не связанные с видом, которые были определены главным образом на основании данных ФК / ФД, и не зависят от деления на определенные виды МПК, и предельные значения, связанные с видами, которые чаще всего повязкам связанные с инфекциями у людей. Эти предельные значения приведены в таблице ниже:

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

S = чувствительный;

R = резистентный;

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

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

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

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

*Абсорбция.* Флуконазол хорошо абсорбируется при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата с периодом полувыведения около 30 часов. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Можно достичь устойчивого девяносто процентного уровня на 4-5 день при применении суточной дозы в несколько приемов. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы вдвое превышает обычную суточную дозу.

*Распределение.* Объем распределения примерно равна общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении в дозе 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7 день лечения составляла 23,4 мкг/г через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г у здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г у пациентов с заболеваниями ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

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

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

метаболитов не обнаружено.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

#### Фармакокинетика при нарушении функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <20 мл/мин) период полувыведения увеличивается от 30 до 98 часов, что требует снижения дозы. Флуконазол выводится с помощью гемодиализа и в меньшем объеме - путем перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

#### Фармакокинетика у детей

Фармакокинетические параметры у детей были оценены в 5 исследованиях: 2 исследования с разовой дозировкой, 2 с многократным, и одно исследование, в котором были задействованы недоношенные новорожденные.

После введения 2-8 мг/кг флуконазола детям от 9 месяцев до 15 лет был обнаружен показатель AUC около 38 мкг · ч/мл на 1 мг/кг дозы. При многократном применении период полувыведения флуконазола из плазмы колебался между 15 и 18 часами, а объем распределения составляет приблизительно 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет приблизительно 24 часа и был обнаружен после введения разовой дозы. Этот показатель является сопоставимым с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после однократного введения 3 мг/кг детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения в этой возрастной группе составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола для лечения новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями 12 недоношенных детей со сроком гестации примерно 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 часа (диапазон 9-36 часов), и средняя масса тела при рождении составила 0,9 кг (диапазон 0,75-1,10 кг). Максимум 5 инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (44-185) в первый день, затем уменьшился до 53 часов (30-131) на 7-й день и до 47 (27-68) на 13-й день. Площадь под кривой (мкг · ч/мл) составляла 271 (173-385) в первый день, увеличивалась до 490 (292-734) на 7-й день, затем уменьшилась до 360 (167-566) на 13-й день.

Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (1070-1470) в первый день, увеличивался до 1184 (510-2130) на 7-й день и к 1328 (1040-1680) на 13-й день

соответственно.

### Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

В исследовании, которое проводили с участием 22 пациентов (в возрасте от 65 лет) флуконазол применялся перорально в дозе 50 мг. 10 из участников одновременно применяли диуретики.  $C_{max}$  составляла 1,54 мкг/мл и достигалась в течение 1,3 часа после приема флуконазола. Средняя AUC составила  $76,4 \pm 20,3$  мкг · ч/мл. Период полувыведения 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на  $C_{max}$  и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, что экскретировался с мочой в неизменном виде (0-24 часа, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пациентов данной возрастной группы были ниже, чем аналогичные показатели у младших добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста, очевидно, зависят от параметров функции почек.

### **Показания**

Лечение таких заболеваний у взрослых как:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидоз;
- инвазивные кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств;
- вагинальный кандидоз (острый или рецидивирующий), когда местная терапия не уместна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не уместна;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз, разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда показано применять системную терапию;
- дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств не является уместным.

Профилактика таких заболеваний у взрослых, как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;

- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
- снижение частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случаев в год);
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

## Дети.

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

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

## **Противопоказания**

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

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

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

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

Противопоказано одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

*Цизаприд*: сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано.

*Терфенадин*: из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. Применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано. При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

*Астемизол*: совместное применение флуконазола и астемизола может уменьшить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях - до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

*Пимозид и хинидин*: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

*Эритромицин*: одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), как следствие возможна внезапная сердечная смерть. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано.

*Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.*

*Галофантрин:* флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), как следствие возможна внезапная сердечная смерть. Следует избегать применения комбинации этих лекарственных средств.

*Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.*

#### *Влияние других лекарственных средств на флуконазол*

*Рифампицин.* Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и к сокращению периода полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть возможность повышения дозы флуконазола.

Исследование взаимодействия обнаружили, что в случае приема флуконазола вместе с пищей, циметидином, антацидами или вместе с последующим тотальным облучением тела в связи с трансплантацией костного мозга клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола не наблюдалось.

*Гидрохлоротиазид.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

#### *Влияние флуконазола на другие лекарственные средства*

Флуконазол является мощным ингибитором фермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором фермента CYP2C19. Кроме этих видов взаимодействия, которые наблюдались или были задокументированы, имеющийся риск повышения концентрации других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, при одновременном применении с флуконазолом. Таким образом, в случае применения этих комбинаций необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный мониторинг состояния пациента. Ингибирующее действие на ферменты, который наносит флуконазол, сохраняется в течение 4-5 дней после прекращения лечения с применением флуконазола в связи с длительным периодом полувыведения флуконазола.

*Альфентанилом.* В случае одновременного применения флуконазола (400 мг) с альфентанилом (20 мкг/кг) внутривенно здоровым добровольцам показатель AUC<sub>10</sub> альфентанила рос вдвое, что, возможно, обусловлено ингибированием CYP3A4. Возможно, возникнет необходимость корректировки дозы альфентанила.

*Амитриптилин, нортриптилин.* Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется провести измерения 5-нортриптилином и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через неделю. В случае необходимости следует скорректировать дозу амитриптилина/нортриптилином.

*Амфотерицин В.* Одновременное применение флуконазола с амфотерицином В инфицированным мышам с нормальным и сниженным иммунитетом продемонстрировало следующие результаты: незначительная аддитивная противогрибковое действие на системную инфекцию, вызванную *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при интракраниальных инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух лекарственных средств в случае системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этого исследования, неизвестно.

*Антикоагулянты.* Во время постмаркетингового периода, так же, как в отношении других азольным противогрибковых средств, сообщалось об эпизодах кровотечений (гематомы, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и молотый), связанные с увеличением протромбинового времени у пациентов, принимавших флуконазол одновременно с варфарином. В случае лечения с одновременным приемом флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное увеличение протромбинового времени, возможно, связано с ингибированием метаболизма варфарина через CYP2C9. Пациентам, принимающим антикоагулянты кумаринового типа или индандиона одновременно с флуконазолом, необходимо проводить тщательное измерение протромбинового времени. Возможно, понадобится корректировка дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам. Назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза

соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

*Карбамазепин.* Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

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

*Целекоксиб.*

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

*Циклофосфамид.* Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*Фентанил.* Сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же, в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.* Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих

препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня КФК, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

*Циклоспорин:* флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

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

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

*Такролимус:* флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за подавления метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

*Лозартан:* флуконазол подавляет превращение лозартана в его активного метаболита (E-31 74). Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

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

*Нестероидные противовоспалительные препараты:* при одновременном применении с флуконазолом Cmax и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81% соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) Cmax и AUC фармакологически активного изомера S - (+) - ибупрофена повышались на 15% и

82% соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые метаболизируются CYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

*Фенитоин:* флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени.

Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC<sub>24</sub> фенитоина на 75% и C<sub>min</sub> на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

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

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

*Саквинавир:* флуконазол повышает AUC и C<sub>max</sub> саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

*Производные сульфонилмочевины:* одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) приводило к пролонгации их T<sub>1/2</sub>. Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и

соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теофиллин:* применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор по выявлению признаков токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

*Алкалоиды барвинка:* флуконазол, вероятно через ингибирование CYP3A4, может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

*Витамин А:* сообщали, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумор головного мозга, исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

*Вориконазол (ингибитор CYP2C9, 2C19 и CYP3A4):* одновременное применение вориконазола внутрь (по 400 мг каждые 12:00 в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12:00 в течение 2,5 дня) и флуконазола внутрь (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению максимальной концентрации и AUC<sub>0-24</sub> вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола устраняет такой эффект. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

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

*Азитромицин:* при одновременном приеме разовом применении азитромицина и флуконазола в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно никаких значимых

фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

*Пероральные контрацептивы:* при применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела - на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

*Ивакафтор:* одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтору (M1) - в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтору до 150 мг один раз в сутки.

## **Особенности применения**

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

*Криптококкоз.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

*Глубокие эндемические микозы.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

*Почечная система.* Пациентам с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Недостаточность надпочечников.* Кетоназол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечных желез, связанная с одновременным лечением преднизолоном, описанная в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

*Гепатобилиарная система.* Пациентам с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные исходы, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

Пациенты, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по развитию более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применения флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

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

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, пролонгируют интервал QTс и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4, противопоказано.

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

*Аллергические реакции.* При применении флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций синдром Стивенса-Джонсона,

синдром Лайелла. Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применения флуконазола следует прекратить.

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

*СУР.* Флуконазол является умеренным ингибитором фермента СУР2С9 и СУР3А4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента СУР2С19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием СУР2С9, СУР2С19 и СУР3А4.

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

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

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

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

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

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

#### *Беременность*

Обсервационное исследование показало повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра.

Данные нескольких сотен беременных женщин, проходивших лечение стандартными дозами (ниже 200 мг/сут) флуконазола, который принимали однократно или многократно в течение первого триместра, не продемонстрировали нежелательного воздействия на плод.

Сообщалось о множественных врожденных аномалии (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра и плечопроменовий синостоз) у детей, матери которых проходили лечение от кокцидиоидоза минимум три или более месяцев с применением высоких доз (400-800 мг сутки) флуконазола. Связь между этими эффектами и флуконазолом полностью не выяснен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, потенциально угрожающие жизни.

#### *Кормление грудью*

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций, ниже, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, что составляет 200 мг или меньше. После применения многократных доз или высокой дозы флуконазола кормления грудью не рекомендуется.

#### *Фертильность*

Из исследований на животных известно, что флуконазол не влиял на фертильность у самцов и самок крысы.

### **Способ применения и дозы**

Капсулы следует глотать целиком. Прием препарата не зависит от приема пищи.

#### *Дозировка*

Дозу определять в зависимости от вида и степени тяжести грибковой инфекции. Лечение инфекций, требующее многократного применения препарата следует продолжать, пока клинические параметры или лабораторные анализы не подтвердят исчезновения активности грибковой инфекции. Недостаточная

продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса. Для большинства случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения препарата.

## Взрослые

### *Криптококкоз.*

Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза - 200-400 мг/сут. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг/сут в течение неограниченного времени.

### *Кокцидиоидоз.*

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сут. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут.

### *Инвазивные кандидозы.*

Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза - 400 мг/сут. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

### *Кандидоз слизистых оболочек.*

Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг/сут. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидоз пищевода нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг/сут. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидурия рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сут в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения можно

увеличить.

Хронический атрофический кандидоз рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут в течение 14 дней.

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

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

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

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией.

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000/мм<sup>3</sup>.

*Генитальные кандидозы.*

Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.

Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 или более случаев в год) рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

*Дерматомикозы.*

Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может длиться до 6 недель.

Разноцветный лишай рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2-4 недель.

Дерматофитный онихомикоз рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока инфицирован ноготь не будет

изменен здоровым. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

### Дети.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинической и микологической ответа. Препарат применять 1 раз в сутки. Капсулы следует глотать целыми и принимать независимо от приема пищи. Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

В отношении детей с нарушением функции почек см. дозирования в разделе «Нарушение функции почек». Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью.

*Младенцы, дети дошкольного возраста и старшие дети (от 28 дней до 11 лет)*

Показання	Дозування	Рекомендація
Кандидоз слизових оболонок	Початкова доза: 6 мг/кг; Підтримувальна доза: 3 мг/кг на добу	Початкову дозу можна застосовувати у перший день з метою швидшого досягнення рівноважної концентрації
Інвазивний кандидоз Криптококовий менінгіт	Від 6 до 12 мг/кг на добу	Залежно від ступеня тяжкості захворювання
Підтримуюча терапія з метою профілактики рецидиву криптококового менінгіту у дітей з високим ризиком його розвитку	6 мг/кг на добу	Залежно від ступеня тяжкості захворювання
Профілактика кандидозів у пацієнтів зі зниженим імунітетом	Від 3 до 12 мг/кг на добу	Залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії.

*Подростки (от 12 до 17 лет)*

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует принять решение о том, какая доза (для взрослых или детей) будет наиболее приемлемой для пациента. Клинические данные указывают на то, что у детей уровень клиренса флуконазола выше, чем у взрослых. Применение доз 100, 200 и 400 мг взрослым и доз 3,6 и 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Безопасность и эффективность при генитальном кандидозе у детей не установлены. В случае необходимости лечения генитального кандидоза у подростков (от 12 до 17 лет) дозирования должно быть таким, как для взрослых.

### Способ применения

Флуконазол можно применять внутрь или в форме внутривенных инфузий, способ введения зависит от клинического состояния пациента. При переходе от внутривенного способа на пероральный или наоборот нет необходимости изменять ежедневную дозу.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Дозировка следует корректировать в соответствии с состоянием функции почек (см. «Нарушение функции почек»).

#### *Нарушение функции почек*

В случае применения однократной дозы корректировка не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек, при необходимости многократного применения флуконазола, начальная доза должна составлять от 50 до 400 мг в зависимости от показаний. Суточную дозу (зависимо от показаний) следует рассчитывать в соответствии таблице ниже:

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

Пациенты, которые регулярно проходят диализ, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждой процедуры диализа; в дни, когда не проводится диализ, пациенты должны получать уменьшенную дозу в зависимости от клиренса креатинина.

## *Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени флуконазол следует назначать с осторожностью, поскольку данные по применению этой категории пациентов ограничены (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

## **Дети**

Применять препарат в форме капсул этой категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, обычно возможно в возрасте от 5 лет.

## **Передозировка**

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидального поведения.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

Флуконазол в значительной степени выводится с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

## **Побочные реакции**

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

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.*

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко: анафилаксия.

*Метаболические и алиментарные расстройства.*

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

*Психические нарушения.*

Нечасто: бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.*

Нечасто: вертиго.

*Со стороны сердца.*

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

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

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

*Гепатобилиарной системы.*

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

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

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

*Со стороны кожи и подкожной ткани.*

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

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

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

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.*

Нечасто: миалгия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.*

Нечасто повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

*Дети.* Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований с участием детей сопоставимы с таковыми у взрослых.

*Отчет о подозреваемых побочных реакции.*

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

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 1 блистеру в коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО Фармацевтический завод Тева.

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

Участок 1, Н-4042 Дебрецен, ул. Паллаги 13, Венгрия.

**Источник инструкции**

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