

## Склад

*діюча речовина:* fluconazole;

1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 150 мг або 200 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію лаурилсульфат, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), тальк, барвник Понсо 4R (Е 124).

Лікарська форма

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* плоскі, круглі таблетки рожевого кольору з вкрапленнями, зі скошеними краями, з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група

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

Фармакологічні властивості

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії.

Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

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

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

Чутливість *in vitro*.

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

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

#### Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей.

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

#### Механізм резистентності.

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

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

#### Абсорбція.

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

застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

### Розподіл.

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

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

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7 день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

### Біотрансформація.

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

### Виведення.

Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркуючих метаболітів не виявлено.

Тривалий період напіввиведення препарату з плазми крові дає можливість разового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

### Ниркова недостатність.

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з

30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

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

Показання

Лікування таких захворювань у дорослих, як:

криптококовий менінгіт;

кокцидіоз;

інвазивні кандидози;

кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів), при неефективності місцевих стоматологічних гігієнічних засобів;

вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивуючий, коли місцева терапія не є доречною;

кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною;

дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли показано застосовувати системну терапію;

дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

Профілактика таких захворювань у дорослих, як:

рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;

рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадків на рік);

профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію або у пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Діти.

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

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

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

Протипоказання

Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

*Терфенадин.* Через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTс, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були

проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

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

*Пімозид та хінідин.* Сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричиняти подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

*Еритроміцин.* Одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації цих лікарських засобів протипоказане.

*Аміодарон.* Одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до пригнічення метаболізму аміодарону. Спостерігався зв'язок між застосуванням аміодарону та подовженням інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та аміодарону протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин Флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до

раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів.

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Дослідження взаємодії продемонстрували, що пероральне застосування флуконазолу одночасно із вживанням їжі, прийомом циметидину, антацидів або подальшим опроміненням усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу.

*Рифампіцин.* Одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

*Гідрохлортіазид.* У дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлортіазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та помірним інгібітором CYP3A4. Флуконазол є інгібітором CYP2C19. На додаток до спостережуваних/ документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні із флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення.

*Альфентаніл.* У разі одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення AUC<sub>10</sub>, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

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

Амфотерицин В Одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом дало такі результати: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

*Антикоагулянти.* Як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні з подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, ймовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або інданедіон. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

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

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

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

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

*Целекоксиб.* При одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) та целекоксибу (200 мг)  $C_{max}$  та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 %



та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні цефалоспоринової та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози цефалоспоринової вдвічі.

*Циклофосфамід.* Одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

*Фентаніл.* Повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні за участю здорових добровольців було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

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

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

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

*Еверолімус.* Флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

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

*Такролімус.* Флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику.

При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

*Лозартан.* Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що обумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

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

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

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

*Фенітоїн.* Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC<sub>24</sub> фенітоїну на 75 % та  $C_{min}$  на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну в сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

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

*Рифабутин.* Флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При

одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

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

*Похідні сульфонілсечовини.* При одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль цурку в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

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

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

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

*Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4).* Одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення  $C_{max}$  та AUC вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

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

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

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

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

Особливості щодо застосування

*Дерматофітія.* Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не перевищує гризеофульвін за ефективністю, і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому Флюзак не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

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

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

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

*Недостатність надниркових залоз.* Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися

флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в розділі «Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

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

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

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

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

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

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

*Дерматологічні реакції.* Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфоліативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипи, що можна пов'язати із

застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечопроменевий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Дані, отримані під час одноразового або повторного застосування флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували підвищеного ризику виникнення побічних реакцій у плода.

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

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

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

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

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок досліджуваних тварин.

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

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

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

Спосіб застосування та дози

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибової інфекції. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування препарату.

При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Флуконазол застосовують, залежно від лікарської форми, перорально або внутрішньовенно шляхом інфузії. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки.

Таблетки слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від вживання їжі.

#### Дорослі.

##### *Криптококоз.*

Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у перший день. Підтримувальна доза – 200-400 мг/добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6–8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

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

##### *Кокцидіодоз.*

Рекомендована доза становить 200–400 мг/добу. Тривалість лікування становить 11–24 місяці чи довше залежно від стану пацієнта. Для

лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг/добу.

*Інвазивні кандидози.*

Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день. Підтримувальна доза – 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів гемокультури та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

*Кандидоз слизових оболонок.*

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

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

Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг/добу протягом 7–21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування можна збільшити.

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

Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг/добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження імунітету.

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

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

*Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією.*

Рекомендована доза становить 200–400 мг. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм<sup>3</sup>.

*Генітальні кандидози.*

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



Лікування та профілактика рецидивних вагінальних кандидозів (4 або більше випадків на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на 3 дні. Всього слід застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього слід застосовувати підтримувальну дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

*Дерматомікози.*

Мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг на добу протягом 2–4 тижнів.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушенням функцій нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у перший день лікування слід застосовувати початкову дозу 50-400 мг залежно від показання. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до таблиці 1:

Таблиця 1

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

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

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

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

Діти.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

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

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

Діти віком від 12 років.

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

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

Діти віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримувальна доза – 3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати в перший день з метою більш швидкого досягнення рівноважної концентрації.

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

Підтримувальна терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3–12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти

Застосовувати лікарський засіб у формі таблеток цій категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути таблетку, що зазвичай є можливим у віці від 5 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Передозування

Отримано повідомлення про передозування флуконазолом; одночасно повідомлялося про галюцинації та параноїдальну поведінку.

При передозуванні необхідно провести симптоматичну підтримуючу терапію та у разі необхідності промити шлунок.

Флуконазол значною мірою екскретується із сечею; форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

#### Побічні ефекти

Найчастіше (>1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

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

#### *З боку системи крові та лімфатичної системи.*

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

#### *З боку імунної системи.*

Рідко: анафілаксія.

#### *Метаболічні та аліментарні розлади.*

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

#### *Психічні порушення.*

Нечасто: безсоння, сонливість.

#### *З боку нервової системи.*

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

## ♥ Аптека інтернет це ♥

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату.*

Нечасто: вертиго.

*З боку серця.*

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

*З боку шлунково-кишкового тракту.*

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

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

*Гепатобіліарні розлади.*

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

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну.

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

*З боку шкіри та підшкірної тканини.*

Часто: висипання.

Нечасто: свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, підвищене потовиділення.

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

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

Нечасто: міалгія.

*Загальні розлади та реакції у місці введення.*

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Наявність барвника Понсо 4R (E 124) може спричинити алергічні реакції, а метилпарагідроксибензоату (E 218) та пропілпарагідроксибензоату (E 216) може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільненого типу).

*Діти.*

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

*Звітування про підозрювані побічні реакції.*

## ♥ Аптека інтернет це ♥

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог місцевого законодавства.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

Таблетки по 50 мг: по 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Таблетки по 150 мг: по 1 таблетці у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Таблетки по 200 мг: по 2 таблетки у блістері; по 1 або по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.