

Склад

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; кальцію стеарат; оболонка капсули містить діамантовий синій (Е 133), хіноліновий жовтий (Е 104), жовтий захід FCF (Е 110), титану діоксид (Е 171), желатин, чорнила чорні (у разі нанесення торгового знаку підприємства – ЗТ; містять шелак Glaze 45 % розчин в етанолі, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь, аміаку розчин концентрований).

Лікарська форма

Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з непрозорими корпусом і кришкою зеленого кольору. На капсулі допускається наносити товарний знак підприємства – ЗТ. Вміст капсул – порошок білого з жовтуватим відтінком кольору. Допускається наявність агломератів часток порошку.

Фармакотерапевтична група

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

Фармакодинаміка

Механізм дії. Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом Р450 (СYP), 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 та 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 у відповідь на

стимуляцію адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або 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 штамами, до яких флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію, є менш задовільним.

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

Контрольні точки (відповідно до рекомендацій Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів).

Базуючись на дослідженні фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості in vitro та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані із певним видом, які більшою мірою

визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведені нижче.

Протигрибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом S ≤/R >					Контрольні точки, не пов'язані з певним видом S ≤/R >
	Candida albicans	Candida glabrata	Candida krusei	Candida parapsilosis	Candida tropicalis	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = чутливий;

R = резистентний;

a – контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією. Їх досліджували лише у мікроорганізмів, у яких не існує специфічної контрольної точки;

-- дослідження чутливості не рекомендовані, оскільки даний вид не є метою лікарської терапії;

IE – доказів щодо того, чи є даний вид метою лікарської терапії, недостатньо.

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 натщесерце. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна 90%

концентрація досягається на 4–5 добу лікування препаратом при багаторазовому застосуванні 1 раз на добу. 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 грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80% концентрації у плазмі крові.

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

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

Екскреція. $T_{1/2}$ флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80% застосованої дози виявляється у сечі у незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий $T_{1/2}$ 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) $T_{1/2}$ збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50%.

Лактація. Флуконазол проникає в грудне молоко.

Діти. Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років АУС становила близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш

тривалий період напіввиведення з плазми крові, що становив приблизно 24 години, був після разового застосування флуконазолу.

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

Показання

Лікування таких грибкових інфекцій у дорослих як (див. розділ «Фармакодинаміка»):

гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт (коли місцева терапія є недоцільною).

Терапію можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; однак після отримання результатів протиінфекційну терапію слід відповідно скоригувати. Необхідно брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протигрибкових засобів.

Протипоказання

Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату/інших азольних сполук. Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище. Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд: повідомляли про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. 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.

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. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. 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. 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. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити 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 підвищує ризик розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»), як наслідок можлива раптова серцева смерть. Застосування комбінації цих лікарських засобів протипоказане.

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 підвищує ризик розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»), як наслідок можлива раптова серцева смерть. Слід уникати застосування комбінації цих лікарських засобів.

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності.

Аміодарон: одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до подовження інтервалу QT. Флуконазол слід з обережністю застосовувати разом з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози флуконазолу (800 мг).

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол. Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

Рифампіцин: одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25% та скорочувало $T_{1/2}$ флуконазолу на 20%. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40%. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби. Флуконазол є помірним інгібітором CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. Окрім зафіксованих та описаних взаємодій, які наведені нижче, існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, при одночасному застосуванні їх із флуконазолом. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. У зв'язку з тривалим $T_{1/2}$ флуконазолу його пригнічувальна дія на ферменти зберігається протягом 4–5 діб.

Альфентаніл: одночасне застосування флуконазолу у дозі 400 мг та альфентанілу у дозі 20 мкг/кг супроводжується двократним збільшенням показника AUC₁₀ (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні 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 після її початку. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну чи 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 *A. fumigatus*. Клінічне значення цих результатів невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли про випадки розвитку кровотеч (гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, гематурія та мелена) на тлі подовження протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, 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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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 у 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 може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів.

Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб: при одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) і целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68% та 134% відповідно. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну у сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, але слід враховувати ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну у сироватці крові.

Фентаніл: повідомляли про один летальний випадок внаслідок інтоксикації фентанілом через можливу взаємодію між фентанілом та флуконазолом. Флуконазол значно уповільнює елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призводити 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 підозрі або виявленні міопатії/рабдоміолізу застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу слід обмежувати дозами 200 мг двічі на добу.

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 в 1,8 раза. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу у сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів від прийому препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу у 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 із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан: флуконазол пригнічує перетворення лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74). 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: при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбiproфену підвищувалися на 23% та 81% відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбiproфену. 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 відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

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

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну у печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75% та C_{min} на 128%. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомляли про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму

преднізону. 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 у сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80%. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки 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 у 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: одночасне застосування флуконазолу з пероральними похідними сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід, гліпізид та толбутамід) призводило до пролонгування їх T_{1/2}. Рекомендується проводити частий контроль цукру у 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 у плазмі крові на 18%. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб: вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано зменшити дозу тофацитинібу до 5 мг 1 раз на добу в комбінаціях з цими препаратами.

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

Вітамін А: повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноеву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол,

спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. 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 AUC₀₋₂₄ вориконазолу у середньому до 57% (90% ДІ: 20%, 107%) та 79% (90% ДІ: 40%, 128%) відповідно. Невідомо, чи зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу усуває такий ефект. 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. T_{1/2} 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 контрацептива.

Івакафтор: супутнє застосування з івакафтором, підсилювачем муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності, підвищує експозицію івакафтору в 3 рази, а гідроксиметилівакафтору (M1) – у 1,9 рази. Для пацієнтів, які одночасно застосовують помірні інгібітори CYP3A, такі як флуконазол і еритроміцин, рекомендується зниження дози івакафтору до 150 мг один раз на добу.

Особливості застосування

Дерматофітія. Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей останній не перевищує гризеофульвін за ефективністю, і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому флуконазол 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 паракокцидіоїдомікоз, 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 над-ниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні наслідки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози 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 і флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (I_{Kr}). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли 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.

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

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

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомляли про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайєлла. Пацієнти, хворі на СНІД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта з 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 випадку розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій.

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

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Існує підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом I триместру вагітності.

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

Дані кількох тисяч жінок, які отримували сукупну дозу ≤ 150 мг флуконазолу у I триместрі вагітності, не свідчать про збільшення загального ризику виникнення вад розвитку у плода. В одному великому обсерваційному когортному дослідженні вплив перорального застосування флуконазолу у I триместрі вагітності асоціювався з невеликим підвищенням ризику розвитку порушень з боку опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували сукупну терапевтичну дозу ≤ 450 мг порівняно з жінками, які отримували місцеві азоли, і приблизно 4 додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози понад 450 мг. Відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ від 1,05 до 1,58) для перорального прийому флуконазолу в дозі 150 мг та 1,98 (95 % ДІ від 1,23 до 3,17) для доз понад 450 мг.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

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

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

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації, подібної до рівня 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. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті і будь-які потенційні побічні ефекти препарату або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

Спосіб застосування та дози

Капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Дорослі. Препарат застосовувати перорально у дозі 150 мг одноразово.

Пацієнти літнього віку. При відсутності ознак порушення функцій нирок для лікування цієї категорії пацієнтів застосовувати звичайну дозу для дорослих.

Порушення функцій нирок. Флуконазол виводиться в основному з сечею у незміненому вигляді. При разовому застосуванні препарату коригувати дозу цій категорії пацієнтів не потрібно.

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

Діти

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.

Передозування

Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка.

Лікування: симптоматичне (у тому числі промивання шлунка і підтримувальна терапія). Флуконазол виводиться в основному з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи: головний біль, судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку, тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

З боку серця: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

Гепатобіліарні розлади: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, підвищене потовиділення, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція, медикаментозна реакція з

еозинофілією і системними проявами (DRESS).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти. Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів порівнянні з такими у дорослих.

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 2 капсули у блістері у коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).