

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКОНАЗОЛ-ТЕВА
(FLUCONAZOLE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула тверда містить 150 мг флуконазолу;

допоміжні речовини:

вміст капсули: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

капсульна оболонка: титану діоксид (E 171), діамантовий синій FCF (E 133), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, наповнені білим або жовтуватим білим однорідним порошком, з непрозорою кришечкою та корпусом блакитного кольору.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування, похідні триазолу. Код АТХ J02A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол – протигрибковий препарат, який належить до класу триазолів. Його первинним механізмом дії є інгібування грибового 14- α -ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід’ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову дію флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Застосування флуконазолу 50 мг на добу протягом 28 днів не впливало на рівень концентрації тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на рівень концентрації ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозах від 200 до 400 мг на добу не проявляв клінічно значущої дії на рівень ендогенних стероїдів або на відповідь на стимуляцію адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

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

Чутливість *in vitro*

In vitro флуконазол демонструє протигрибкову дію стосовно більшості клінічно поширених видів *Candida* (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, тоді як *C. krusei* та *C. auris* резистентні до флуконазолу. Флуконазол *in vitro* також проявляє активність проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii* так само, як і проти ендемічних грибових форм *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Співвідношення фармакодинаміка/фармакокінетика

Під час досліджень на тваринах була виявлена кореляція між показниками мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та ефективністю дії на експериментальну модель мікозу, спричинену видом *Candida*. Під час клінічних досліджень виявлено майже 1:1 лінійне співвідношення між АUC та дозою флуконазолу. Наявний також прямий, але недостатній зв’язок між АUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемії. Також лікування є менш ефективним у разі інфекцій, спричинених штамми з вищою МІК флуконазолу.

Механізм резистентності

Вид *Candida* має ряд механізмів резистентності до азольних протигрибкових препаратів. Грибкові штами, які розвинули один або більше цих механізмів резистентності, відомі як такі, що характеризуються високою мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) до флуконазолу, що несприятливо впливає на ефективність *in vivo* та в клінічних умовах. Повідомлялося про випадки суперінфекції видами *Candida*, іншими, ніж *C. albicans*, які мають природну знижену чутливість (*C. glabrata*) або резистентні до флуконазолу (наприклад *C. krusei* та *C. auris*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії.

Граничні значення (відповідно до рекомендацій Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів (EUCAST))

На підставі аналізів даних фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД), чутливості *in vitro* та клінічної відповіді було визначено граничні значення для флуконазолу щодо видів *Candida*. Вони розподіляються на граничні значення, не пов'язані з видом, які були визначені головним чином на підставі даних ФК/ФД, та не залежать від розподілу на певні види за МІК, та граничні значення, пов'язані з видами, які найчастіше пов'язані з інфекціями у людей. Ці граничні значення наведені в таблиці нижче:

Протигрибковий препарат	Граничні значення, пов'язані з певним видом ($S \leq / R >$)					Граничні значення, не пов'язані з певним видом ^А ($S \leq / R >$)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	ІЕ	--	2/4	2/4	2/4

S – чутливий, R – резистентний

^А – граничні значення, не пов'язані з певним видом, були визначені головним чином на підставі даних ФК/ФД, та вони не залежать від розподілу на певні види за МІК. Вони використовуються лише для організмів, які не мають специфічних граничних значень.

-- – тестування на чутливість не рекомендоване, оскільки даний вид не є метою лікарської терапії.

ІЕ – 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 абсорбується 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 із періодом напіввиведення з плазми близько 30 годин. Концентрація у плазмі пропорційна до дози. Можна досягти сталого дев'яностовідсоткового рівня на 4-5 день при застосуванні добової дози препарату у кілька прийомів. 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. 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 у роговому шарі на 7-й 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 у пацієнтів із захворюваннями 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.

Фармакокінетика при порушенні функції нирок

У пацієнтів із важкою нирковою недостатністю (ШКФ < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 до 98 годин, що потребує зниження дози. Флуконазол виводиться за допомогою гемодіалізу та у меншому обсязі – шляхом перитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Фармакокінетика у дітей

Фармакокінетичні параметри у дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження з разовим дозуванням, 2 з багаторазовим, та одне дослідження, в якому були задіяні недоношені новонароджені.

Після введення 2-8 мг/кг флуконазолу дітям від 9 місяців до 15 років був виявлений показник AUC близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. При багаторазовому застосуванні середній період напіввиведення флуконазолу з плазми коливався між 15 та 18 годинами, а об'єм розподілу становив приблизно 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становив приблизно 24 години та був виявлений після введення разової дози. Цей показник є порівняним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після внутрішньовенного одноразового введення 3 мг/кг дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу в цій віковій групі становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу для лікування новонароджених обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (діапазон 9-36 годин), та середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75-1,10 кг). Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44-185) у перший день, потім зменшився до 53 годин (30-131) на 7-й день та до 47 (27-68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173-385) в перший день, збільшувалася до 490 (292-734) на 7-й день, потім знизилася до 360 (167-566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070-1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510-2130) на 7-й день та до 1328 (1040-1680) на 13-й день відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку

У дослідженні, яке проводили з участю 22 пацієнтів (віком від 65 років) флуконазол застосовувався перорально у дозі 50 мг. 10 із учасників одночасно застосовували діуретики. C_{max} становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. Середня AUC становила $76,4 \pm 20,3$ мкг*год/мл. Середній період напіввиведення – 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно з аналогічними у здорових

добровольців молодшого віку. Одночасне застосування діуретиків не мало значного впливу на C_{max} та AUC. Також кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток флуконазолу, що екскретувався із сечею у незміненому вигляді (0-24 години, 22 %) та нирковий кліренс флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) у пацієнтів даної вікової групи були нижчими, ніж аналогічні показники у молодших добровольців. Тому зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку, очевидно, залежать від параметрів функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною.

Кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до флуконазолу, до інших азольних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- одночасне застосування флуконазолу з терфенадином протипоказане пацієнтам, які приймають флуконазол багаторазово у дозах 400 мг на добу або вище (на підставі результатів досліджень взаємодії при багаторазовому застосуванні);
- одночасне застосування флуконазолу з іншими лікарськими засобами, що спричиняють подовження інтервалу QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину, аміодарону та еритроміцину), див. також розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане одночасне застосування з такими лікарськими засобами

Цизаприд. Повідомлялося про такі явища з боку серця як пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно приймали флуконазол та цизаприд. Під час контрольованого дослідження було виявлено, що одночасне застосування флуконазолу в дозі 200 мг 1 раз на добу та цизаприду у дозі 20 мг 4 рази на добу спричиняло значне підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та подовження інтервалу QT. Лікування з одночасним застосуванням флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин. У зв'язку з серйозними серцевими аритміями на тлі подовження інтервалу QTc у пацієнтів, як приймали азольні протигрибкові препарати разом із терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих лікарських засобів. У дослідженні з прийомом щоденної дози флуконазолу 200 мг не було продемонстровано подовження інтервалу QTc. Інше дослідження з прийомом щоденних доз флуконазолу 400 мг та 800 мг виявило, що флуконазол, при застосуванні у дозі 400 мг на добу або вище, значно збільшує рівень терфенадину у плазмі крові в разі одночасного прийому. Комбіноване застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище із терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). У разі одночасного застосування флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу із терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол. Одночасне застосування флуконазолу з астемізолом може зменшити кліренс астемізолу. Спричинена цим підвищена концентрація астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та в рідкісних випадках до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пімозид. Одночасне застосування флуконазолу з пімозидом може призвести до інгібування метаболізму пімозиду, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищена концентрація пімозиду у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та, в рідкісних випадках, до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з пімозидом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Хінідин. Одночасне застосування флуконазолу та хінідину може призводити до інгібування метаболізму хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили.

Застосування хінідину було пов'язане з подовженням інтервалу QT та в рідкісних випадках – пароксизмальною шлуночковою тахікардією типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з хінідином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин. Одночасне застосування флуконазолу з еритроміцином може призводити до підвищення ризику кардіотоксичності (подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»), та, як наслідок, до раптової коронарної смерті. Одночасне застосування флуконазолу та еритроміцину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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 рекомендоване одночасне застосування з такими лікарськими засобами

Галофантрин. Флуконазол може збільшувати концентрацію галофантрину у плазмі крові у зв'язку з інгібуючою дією на CYP3A4. Одночасне застосування флуконазолу та галофантрину може збільшувати ризик кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, призводити до раптової коронарної смерті. Застосування даної лікарської комбінації слід уникати (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування флуконазолу з такими лікарськими засобами вимагає обережності та коригування дози

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол

Рифампіцин. Одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та до скорочення періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які приймають рифампіцин, слід розглянути можливість підвищення дози флуконазолу.

Дослідження взаємодії виявили, що в разі перорального прийому флуконазолу разом з їжею, із циметидином, антацидами або разом із наступним тотальним опромінюванням тіла у зв'язку з трансплантацією кісткового мозку клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу не спостерігалось.

Гідрохлоротіазид. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду у здорових добровольців, 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 потужним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та помірним інгібітором CYP3A4. Флуконазол також є інгібітором ізоферменту CYP2C19. Окрім цих видів взаємодії, які спостерігалися або були задокументовані, наявний ризик підвищення концентрації інших сполук, які метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, при одночасному застосуванні з флуконазолом. Таким чином, у разі застосування цих комбінацій необхідно дотримуватися обережності та проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Інгібуюча дія на ферменти, яку завдає флуконазол, зберігається протягом 4-5 днів після припинення лікування із застосуванням флуконазолу у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення флуконазолу.

Альфентаніл. У разі одночасного застосування флуконазолу (400 мг) з альфентанілом (20 мкг/кг) внутрішньовенно здоровим добровольцям показник AUC₁₀ альфентанілу зростав вдвічі, що, можливо, зумовлено інгібуванням CYP3A4. Можливо, виникне необхідність коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін. Флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендовано провести вимірювання 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через тиждень. У разі необхідності слід скоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В. Одночасне застосування флуконазолу з амфотерицином В інфікованим мишам із нормальним та пригніченим імунітетом продемонструвало такі результати: незначна адитивна протигрибкова дія на системну інфекцію, спричинену *C. albicans*, відсутність взаємодії при інтракраніальній інфекції, спричиненій *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох лікарських засобів у разі системної інфекції, спричиненої *A. fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих під час цього дослідження, невідоме.

Антикоагулянти. Під час постмаркетингового періоду, так само, як у відношенні інших азольних протигрибкових засобів, повідомлялося про епізоди кровотеч (гематоми, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які приймали флуконазол одночасно з варфарином. У разі лікування з одночасним прийомом флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне подовження протромбінового часу, можливо, пов'язане з інгібуванням метаболізму варфарину через CYP2C9. Пацієнтам, які приймають антикоагулянти кумаринового типу або інданідон одночасно з флуконазолом, необхідно проводити ретельне вимірювання протромбінового часу. Можливо, знадобиться коригування 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, верапаміл 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 целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

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

Фентаніл. Повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні з участю 12 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 креатинінази. У випадку значного підвищення рівня креатинінази, 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 раза. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус. Хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в 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 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 зменшувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан. Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що зумовлює 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 із флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з 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.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, 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 знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн. Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в 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. 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 застосовують одночасно 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 у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може виникнути необхідність коригування дози саквінавіру.

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

Теофілін. У плацебо-контрольованому дослідженні з вивчення взаємодії флуконазолу та теофіліну було виявлено, що застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призводило 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 розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Алкалоїди барвінку. Хоча відповідних досліджень не проводили, 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. Повідомлялося, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку 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 днів) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі 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. У ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви. З даних двох фармакокінетичних досліджень багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептиву відомо, що при застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було виявлено, 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, посилювачем 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 1 раз на добу.

Особливості 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 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 паракокцидіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Кандидоз. Дослідження показали збільшення поширеності інфекцій, спричинених іншими видами *Candida*, крім *C. albicans*. Вони часто резистентні за своєю природою (наприклад *C. krusei* та *C. auris*) або проявляють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть вимагати альтернативної протигрибкової терапії. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, 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 на предмет можливого розвитку більш тяжкого ураження печінки.

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

Серцево-судинна система. Деякі азолі, у тому числі й флуконазол, асоціюються із 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.

Флуконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій.

Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QT 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 ексfolіативних 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 грибовою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибовою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

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 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.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Обсерваційне дослідження показало підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом I триместру.

Дані кількох тисяч вагітних жінок, які отримували кумулятивну дозу ≤ 150 мг флуконазолу, застосовану у I триместрі, не свідчать про збільшення загального ризику вад розвитку плода. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральний прийом флуконазолу у I триместрі був асоційований з невеликим підвищенням ризику розвитку вад опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували місцеві азолі, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози понад 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ 1,05 до 1,58) для 150 мг перорального прийому флуконазолу та 1,98 (95 % ДІ 1,23 до 3,17) для доз понад 450 мг флуконазолу.

Повідомлялося про множинні уроджені аномалії (включаючи брахіцефалію, дисплазію вухної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна та плечопроменевий синостоз) у дітей, матері яких проходили лікування від кокцидіодозу щонайменше три або більше місяців із застосуванням високих доз (400-800 мг на добу) флуконазолу. Зв'язок між цими ефектами та флуконазолом повністю не з'ясований.

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 потенційно загрожують життю.

Годування груддю

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрацій, нижчих, ніж у плазмі крові. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Після застосування багаторазових доз або високої дози флуконазолу годування груддю не рекомендоване.

Фертильність

З досліджень на тваринах відомо, що флуконазол не впливав на фертильність у самців та самиць пацюка.

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

Досліджень здатності флуконазолу впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботу з механізмами не проводили. Пацієнтів слід попереджати про можливість запаморочення або судом під час прийому флуконазолу та рекомендувати їм утримуватися від керування автотранспортом або від роботи з механізмами в разі виникнення будь-якого з цих симптомів.

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 (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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.

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

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

Флуконазол значною мірою екскретується з сечею; 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) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази крові. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану зі застосуванням флуконазолу.

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

З боку кровоносної та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку психіки.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та рівноваги.

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.

З боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази в крові.

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

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, ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

Частота невідома: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти

Частота та характер побічних реакцій та відхилень лабораторних показників у дітей, які фіксувалися під час клінічних досліджень, крім генітального кандидозу, є порівнянними з такими у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам слід повідомляти про підозрювані побічні реакції відповідно до вимог місцевого законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 капсулі у блістері, по 1 блістеру в коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.