

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 і корпусом блакитного кольору.

Фармакотерапевтична група

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

Фармакодинаміка

Механізм дії.

Флуконазол – протигрибковий препарат, який належить до класу триазолів. Його первинним механізмом дії є інгібування грибового

14- α -ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, 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 P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 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 адренкортикотропного 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 широкий діапазон чутливості, тоді як *C. krusei* є резистентною до флуконазолу.

Флуконазол in vitro також проявляє активність проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii* так само, як і проти ендемічних грибових форм *Blastomyces dermatiditis*, *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 штамами 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 часто від природи є не чутливими до флуконазолу (напр., *Candida krusei*). Такі випадки 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 засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом S ≤/R >					Контрольні точки, не пов'язані з певним видом S ≤/R >
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
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 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 крові 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 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 у роговому шарі 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 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 від 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 порівнянним 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) у перший день, збільшувалася до 490 (292-734) на 7-й день, потім зменшилася 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. Смах 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 Смах 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.

Показання

Лікування таких захворювань у дорослих як:

- криптококовий менінгіт;
- кокцидіоїдоз;
- 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 або рецидивуючий), коли місцева терапія не є доречною;
- кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною;
- 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 доречним.

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, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Діти.

Флуконазол можна застосовувати 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 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, зазначених у розділі «Склад».

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 та еритроміцину) (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 QTс. 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 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 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.

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 індандіон 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 креатинкінази. У випадку 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 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 сиролімуму у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімуму ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімуму залежно від рівня концентрації та ефектів від прийому препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімуму у сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімуму ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімуму не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімуму асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімуму для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімуму.

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 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 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 AUC_{0-24} 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 спостерігалася 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 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 «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 ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайелла. 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

вужьким 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 0,9% розчин натрію хлориду. Кожна доза препарату 200 мг (контейнер по 100 мл) містить 15 мМоль іонів натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Досліджень впливу препарату 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

Вагітність

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

Дані кількох сотень вагітних жінок, котрі проходили лікування стандартними дозами (нижче 200 мг/добу) флуконазолу, який приймали одноразово або багаторазово протягом I триместру, не продемонстрували небажаної дії на плід.

Повідомлялося про множинні уроджені аномалії (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна та плечопроменевий синостоз) у дітей, матері яких проходили лікування від кокцидіоїдозу 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.

Спосіб застосування та дози

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

Дозування

Дозу визначати залежно від виду та ступеня тяжкості грибової інфекції. Лікування інфекцій, яке потребує багаторазового застосування препарату, слід продовжувати, поки клінічні параметри або лабораторні аналізи не підтвердять зникнення активності грибової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування препарату.

Дорослі

Криптококоз.

Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у перший день. Підтримуюча 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.

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

Кокцидіоїдоз.

Рекомендована доза становить 200-400 мг/добу. Тривалість лікування становить 11-24 місяці або 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. Підтримуюча доза – 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

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

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

Кандидурія: рекомендована доза становить 200-400 мг/добу протягом 7-21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом 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/мм³.

Генітальні кандидози.

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

Лікування та профілактика рецидивуючих 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 підтримуючу 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, поки інфікований ніготь не буде змінений 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.

Діти.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Препарат застосовувати 1 раз на добу. Капсули слід ковтати цілими та приймати незалежно від вживання їжі. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Стосовно дітей із порушенням функції нирок див. дозування в розділі «Порушення функції нирок». Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

Немовлята, діти дошкільного віку та старші діти (від 28 днів до 11 років)

Показання	Дозування	Рекомендація
-----------	-----------	--------------

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

Підлітки (від 12 до 17 років)

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід прийняти рішення стосовно того, яка доза (для дорослих або дітей) буде найбільш прийнятною для пацієнта. Клінічні дані вказують на те, що у дітей рівень кліренсу флуконазолу вищий, ніж у дорослих. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3,6 та 12 мг/кг дітям призводить до досягнення порівняної системної експозиції.

Безпечність та ефективність при генітальному кандидозі у дітей не встановлені. У разі необхідності лікування генітального кандидозу у підлітків (від 12 до 17 років) дозування повинне бути таким, як для дорослих.

Спосіб застосування

Флуконазол можна застосовувати перорально, або у формі внутрішньовенних інфузій, спосіб введення залежить від клінічного стану пацієнта. При переході від внутрішньовенного способу до перорального або навпаки немає необхідності змінювати щоденну дозу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Дозування слід коригувати відповідно до стану функції нирок (див. «Порушення функції нирок»).

Порушення функції нирок

У разі застосування одноразової дози коригування не вимагається. У пацієнтів (включаючи дітей) із порушенням функції нирок, при необхідності багаторазового застосування флуконазолу, початкова доза повинна становити від 50 до 400 мг залежно від показань. Добову дозу (залежно від показань) слід розраховувати відповідно таблиці нижче:

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

Пацієнти, які регулярно проходять діаліз, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожної процедури діалізу; у дні, коли не проводиться діаліз, пацієнти повинні отримувати зменшену дозу залежно від кліренсу креатиніну.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки флуконазол слід призначати з обережністю, оскільки дані щодо застосування цієї категорії пацієнтів обмежені (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти

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

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 ($> 1/10$) 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.

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, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, парестезія, запаморочення, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: вертиго.

З боку серця.

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту.

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

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

Гепатобіліарні розлади.

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: холестааз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, свербіж, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти. Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень з участю дітей співставні з

такими у дорослих.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

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 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка

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

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Джерело інструкції

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