

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ФЛУКОНАЗОЛ**  
**(FLUCONAZOLE)**

**Склад:**

діюча речовина: fluconazole;

1 капсула містить 150 мг флуконазолу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний;

склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), індигокармін-блакитний (Е 132).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді желатинові капсули № 1, циліндричної форми з напівсферичними краями, корпус – білого кольору, кришка – блакитного або синього кольору; вміст капсули – порошок білого або майже білого кольору, без запаху.

**Фармакотерапевтична група.**

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

**Фармакологічні властивості.**

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів – потужний та селективний інгібітор грибових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14 альфа-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 активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

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

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

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонструє низьку сприйнятливість до флуконазолу, тоді як *C. krusei* та *C. auris* стійкі до флуконазолу.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



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

#### Механізм резистентності.

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

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

#### Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна до дози. 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 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 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 при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

#### Біотрансформація.

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

#### Виведення.

Період напіввиведення флуконазолу з 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. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

*Шоф*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*27*



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

#### Ниркова недостатність.

У пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації менше 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

#### Пацієнти літнього віку.

Зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку 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, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP2A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

##### Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

**Терфенадин.** Через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовували азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

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

**Пімозид та хінідин.** Сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень



*in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

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

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

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

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

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

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

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

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

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

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

**Амфотерицин В.** Одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом дало такі



результати: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*ШО*

5



*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, відомо, що 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 із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

**Лозартан.** Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що 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 з флуконазолом  $C_{max}$  та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг)  $C_{max}$  та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол може 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 у печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC<sub>24</sub> фенітоїну на 75 % та  $C_{min}$  на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну 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, 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 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.

узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

alex

6



**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. Взаємодія між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

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

**Теофілін.** У дослідженні взаємодії препаратів 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 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 центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку; даний ефект зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

**Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4).** Одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 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 досліджень 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.** 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) – в 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 іншими видами *Candida*, крім *C. albicans*. *Candida* часто стійкі за своєю природою (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або виявляє знижену сприйнятливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Для таких інфекцій може знадобитися альтернативна протигрибкова терапія. Тому лікарям, які призначають флуконазол, рекомендується брати до уваги поширеність резистентності до 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, описана в розділі «Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

**Гепатобіліарна система.** Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з 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 азолі, у тому числі і флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими 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 з лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

*Handwritten signature*

8  
*Handwritten mark*



**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.** Повідомляли про реакцію лікарських засобів з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром). 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 з 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.

**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 мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Жінки репродуктивного віку*

Перед початком лікування пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Після застосування одноразової дози слід витримати період виведення флуконазолу, який становить приблизно 1 тиждень (що відповідає 5–6 періодам напіввиведення), до настання вагітності (див. розділ «Фармакокінетика»).

При тривалих курсах лікування жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість застосування контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після прийому останньої дози.

##### *Вагітність*

Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного аборт у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з жінками, які не приймали флуконазол або отримували місцеві азоли у той самий період. Дані, отримані під час застосування флуконазолу у дозі  $\leq 150$  мг кільком тисячам вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не свідчать про збільшення загального ризику розвитку вад розвитку у плода.

В одному великому обсерваційному когортному дослідженні застосування перорального флуконазолу у I триместрі асоціювався з невеликим підвищеним ризиком розвитку вад опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували сукупну терапевтичну дозу  $\leq 450$  мг порівняно з жінками, які отримували місцеві азоли, і приблизно до 4 додаткових випадки на 1000 жінок, які отримували сукупну терапевтичну дозу понад 450 мг. Відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ від 1,05 до 1,58) при прийомі 150 мг перорального флуконазолу та 1,98 (95 % ДІ від 1,23 до 3,17) для доз понад 450 мг флуконазолу.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу у період вагітності дають суперечливі результати. Однак метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які



отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив підвищення ризику розвитку вад серця у 1,8–2 рази порівняно з тим, коли флуконазол не застосовували та/або використовували азоли для місцевого застосування.

У повідомленнях про випадки описано вроджені вади розвитку у немовлят, матері яких отримували високі дози (від 400 до 800 мг/добу) флуконазолу у період вагітності протягом 3 місяців або більше при лікуванні кокцидіоїдомікозу. Серед вроджених вад, які спостерігалися у цих дітей, – брахіцефалія, дисплазія вушних раковин, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегнової кістки та променево-плечовий синостоз. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням флуконазолу та вродженими вадами не встановлений.

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

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

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

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

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

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

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.

#### ***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 даної категорії пацієнтів застосовують звичайну дозу для дорослих.

#### ***Порушення функцій нирок.***

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

#### ***Порушення функцій печінки.***

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

#### ***Діти.***

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

#### ***Передозування.***

Повідомляти про випадки передозування флуконазолом; одночасно повідомляти про галюцинації та параноїдальну поведінку.

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФ) крові.

Повідомляли про реакцію лікарських засобів з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), що пов'язані з лікуванням флуконазолом (див. розділ «Особливості застосування»).

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

**З боку системи крові:** нечасто – анемія; рідко – агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

**З боку імунної системи:** рідко – анафілаксія.

**З боку метаболізму:** 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:** нечасто – вертиго.

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

**З боку травного тракту:** часто – біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання; нечасто – запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

**З боку гепатобіліарної системи:** часто – підвищення рівня АЛТ, АСТ, ЛФ; нечасто – холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну; рідко – печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

**З боку шкіри та підшкірної тканини:** часто – висипання; нечасто – свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, підвищене потовиділення; рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція; частота невідома – реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

**З боку кістково-м'язової системи:** нечасто – міалгія.

**Загальні розлади:** 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 порівняно з такими у дорослих.

### **Звіт про підозрювані побічні реакції.**

Звіт 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.** 5 років.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

1 капсула у блістері; по 1, 2, 3 або 4 блістери у коробці.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось



**Категорія відпуску.**

150 мг № 1 – без рецепта.

150 мг № 2; № 3; № 4 – за рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «АСТРАФАРМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 08132, Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

Дата останнього перегляду.

09.07.2024

Текст узгоджено  
дд. об. адмр.  
Шовкова Г. В.  
Шов



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє