

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУНОЛ®

(FLUNOL®)

Склад:

діюча речовина: fluconazole;

1 капсула містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат;

капсула желатинова тверда: желатин, титану діоксид (E 171), азорубін (E 122).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 1 з кришечкою рожевого кольору та корпусом білого кольору, що містять однорідний порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метилстиролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень

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

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

Чутливість *in vitro*

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність щодо видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* проявляє знижену чутливість до флуконазолу, тоді як *C. krusei* і *C. auris* стійкі до флуконазолу.

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

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей

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

Механізм резистентності

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють численні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці. Повідомлялося про випадки розвитку суперінфекції видами *Candida*, відмінними від *C. albicans*, які часто мають від самого початку знижену чутливість (*C. glabrata*) або стійкість до флуконазолу (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії.

[Контрольні точки \(відповідно до рекомендацій Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів\)](#)

Базуючись на дослідженні фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. Вони були розподілені на контрольні точки, 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, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведені нижче.

Противігрибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом $S \leq /R >$					Контрольні точки, не пов'язані з певним видом ^a $S \leq /R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S чутливий;

R резистентний;

a - контрольні точки, 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. Вони досліджувались лише у мікроорганізмів, у яких не існує специфічної контрольної точки;

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

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

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

-

Абсорбція

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату натщесерце. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування препаратом при багаторазовому застосуванні 1 раз на добу. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл

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

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у

слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-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 із сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Виведення

Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить приблизно 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 одноразового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Ниркова недостатність

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

Лактація

Концентрацію флуконазолу у плазмі крові і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг препарату Флуконазол оцінювали у процесі фармакокінетичного дослідження за участю десяти жінок у періоді лактації, які тимчасово або повністю припинили годувати своїх немовлят груддю. У материнському молоці флуконазол

виявили у середній концентрації приблизно 98 % від тої, що відзначали у плазмі крові матері. Через 5,2 години після прийому дози середня максимальна концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям із материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої максимальної концентрації у молоці, що дорівнює 0,39 мг/кг/добу, становить приблизно 40 % від дози, рекомендованої новонародженим (віком <2 тижнів), або 13 % від дози, рекомендованої немовлятам для лікування слизових оболонок.

Діти

Дані з фармакокінетики були оцінені у 113 дітей під час 5 досліджень: 2 досліджень одноразового застосування, 2 досліджень багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених.

Після введення 2-8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років AUC становила приблизно 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення із плазми крові, що становив приблизно 24 години, спостерігався після одноразового застосування флуконазолу. Цей показник є співставним з періодом напіввиведення флуконазолу із плазми крові після одноразового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив приблизно 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (від 9 до 36 годин); середня вага маса тіла при народженні становила 900 г (від 750 до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу в дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44-185) в 1-й день, потім знизився до 53 годин (30-131) на 7-й день та до 47 (27-68) на 13-й день. AUC (мкг*год/мл) становила 271 (173-385) в 1-й день, збільшилася 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 1-й день, збільшувався до 1184 (510-2130) на 7-й день та до 1328 (1040-1680) на 13-й день.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичне дослідження проводили за участю 22 пацієнтів (віком від 65 років), які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 пацієнтів 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 функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Флунол® показаний для лікування таких грибкових інфекцій у дорослих (див. розділ «Фармакодинаміка»):

Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною.

Кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною.

Терапію препаратом можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень, однак після отримання результатів досліджень протиінфекційну терапію слід скоригувати відповідним чином.

Необхідно брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протигрибкових засобів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до флуконазолу, до 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 на 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).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане 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.

Терфенадин. Через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTс, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У процесі одного

дослідження при застосуванні флуконазолу в 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. 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 потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації даних 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 потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів.

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

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

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, циметидин, антациди або подальше опромінення усього тіла для пересадження кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

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. Також флуконазол є інгібітором ізоферменту CYP2C19. Окрім постережуваних/документально підтверджених взаємодій, описаних 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 в дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось дворазове збільшення AUC₁₀, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін. Флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрацію 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 призвело до таких результатів: 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 процесі 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 дворазове підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або інданідон. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаололам. Застосування флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу в дозі 200 мг та мідазоламу в дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу в дозі 200 мг на добу та 0,25 мг триаололаму перорально

призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення 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 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.

Олапариб. Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу, їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозами 200 мг 2 рази на добу.

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

Циклоспорин. Флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу та циклоспорину в 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 P-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус. Флуконазол може підвищувати концентрацію 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-3174), 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 засоби (НПЗЗ). При одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбiproфену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбiproфену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-()-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗЗ, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗЗ. Може знадобитися коригування дози НПЗЗ.

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 в сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

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

розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин. Флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір. Флуконазол підвищує AUC та C_{\max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру 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. 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 із флуконазолом.

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

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

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

Івакафтор. Супутнє застосування з івакафтором, підсилювачем муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності, підвищує експозицію івакафтору в 3 рази, а гідроксиметилівакафтору (M1) – у 1,9 рази. Для пацієнтів, які одночасно застосовують помірні інгібітори СYP3A, 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, загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому Флунол® не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

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

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

Кандидоз. Дослідження показали зростаючу поширеність інфекцій, викликаних іншими видами *Candida*, крім *C. albicans*. Вони часто за своєю природою стійкі (наприклад, *C. krusei* і *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії через неефективність лікування. Таким чином, лікарі рекомендують приймати до уваги поширеність стійкості до флуконазолу у різних видів *Candida*.

Ниркова система. Пацієнтам із порушеннями функції нирок препарат слід застосовувати з обережністю.

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 порушеннями функції 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 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 й флуконазол, асоціюються із 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. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Флунол®. 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

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

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

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких експлозивних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомлялося про реакцію лікарських засобів з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром). Пацієнти зі СНІДом більш

схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою 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 Флунол® 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.

Лікарський засіб містить азорубін (E 122) та може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

За даними обсерваційного дослідження, існує підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності.

Дані декількох тисяч вагітних жінок, які отримували кумулятивну дозу флуконазолу ≤ 150 мг в першому триместрі, не показують збільшення загального ризику вад розвитку плоду.

В одному великому наглядному когортному дослідженні вплив орального флуконазолу у першому триместрі був пов'язаний з невеликим підвищеним ризиком розвитку опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували місцеві азоли, і приблизно 4 додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози понад 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95% ДІ 1,05-1,58) для 150 мг перорального прийому флуконазолу та 1,98 (95% ДІ 1,23-3,17) для доз понад 450 мг флуконазолу.

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

Не слід застосовувати флуконазол у звичайних дозах та призначати короткотривалі курси

лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Не слід застосовувати флуконазол у високих дозах та/або призначати тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що потенційно загрожують життю.

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації, ніж у плазмі крові. Годування груддю можна продовжувати після одноразового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг або менше.

Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у флуконазолі і будь-які потенційні побічні ефекти препарату або основного захворювання матері для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу препарату Флунол[®] на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування препарату Флунол[®]. 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 вживання їжі.

Дорослі.

Препарат застосовувати перорально у дозі 150 мг, одноразово.

Пацієнти літнього віку.

При відсутності ознак порушення функцій нирок для лікування даної категорії пацієнтів застосовувати звичайну дозу для дорослих.

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції 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 Флунол® дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату дітям (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 із сечею; форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями (>1/10) є головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові. Повідомлялося про реакцію на лікарський засіб з еозинofilією 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 ($\geq 1/100$ 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 системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: вертиго.

З боку серцево-судинної системи.

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 рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази.

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну.

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

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання.

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

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

Частота невідома: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (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 процесі клінічних досліджень з участю дітей співставні з такими у дорослих

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 або 2 капсули у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

Без рецепта – капсула по 150 мг № 1.

За рецептом – капсула по 150 мг № 2.

Виробник.

НОВЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, № 299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.