

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Флуконазол-Тева

(Fluconazole-Teva)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула тверда містить флуконазолу 150 мг;

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 жовтувато-білим однорідним порошком, з непрозорою кришечкою та корпусом блакитного кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол – протигрибковий засіб класу триазолів. Первинним механізмом його дії є інгібування грибового 14- α -ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14- α -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 P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу 50 мг на добу протягом 28 днів не впливало на концентрацію

тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на концентрацію стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозах 200–400 мг на добу не проявляв 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 разово або багаторазово не впливає на метаболізм антипірину.

Чутливість *in vitro*

In vitro флуконазол демонструє протигрибкову активність стосовно більшості клінічно поширених видів *Candida* (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, тоді як *C. krusei* та *C. auris* резистентні до флуконазолу. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) та епідеміологічне граничне значення (ЕСОФФ) флуконазолу для *C. guilliermondii* вищі, ніж для *C. albicans*.

Флуконазол *in vitro* також проявляє активність проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii* так само, як і проти ендемічних грибкових форм *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей

За результатами досліджень на тваринах існує кореляція між показниками МІК та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень виявлено майже 1:1 лінійне співвідношення між АUC та дозою флуконазолу. Найвний також прямий, але недостатній зв'язок між АUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемії. Також лікування є менш ефективним у разі інфекцій, спричинених штамми з вищою МІК флуконазолу.

Механізм резистентності

Вид *Candida* має ряд механізмів резистентності до азольних протигрибкових засобів. Грибкові штами, які розвинули один або більше цих механізмів резистентності, відомі як такі, що характеризуються високою МІК до флуконазолу, що несприятливо впливає на ефективність *in vivo* та в клінічних умовах.

У зазвичай чутливих видів *Candida* механізм розвитку резистентності, який найчастіше виникає, пов'язаний із ферментами-мішенями азолів, які відповідають за біосинтез ергостерину. Резистентність може бути спричинена мутацією, збільшенням вироблення ферменту, ефлюксними механізмами або розвитком компенсаторних шляхів.

Повідомляли про випадки суперінфекції видами *Candida*, іншими, ніж *C. albicans*, які мають природну знижену чутливість (*C. glabrata*) або резистентні до флуконазолу (наприклад *C. krusei* та *C. auris*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії. Механізми резистентності не були повністю з'ясовані у деяких видів *Candida* з власною стійкістю (*C. krusei*) або нових (*C. auris*).

Контрольні точки (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 контрольні точки для флуконазолу щодо мікроорганізмів

роду *Candida*. Вони розподіляються на контрольні точки, не пов'язані з певним видом, які були визначені головним чином на підставі даних ФК/ФД, та не залежать від розподілу на певні види за МІК, та контрольні точки, пов'язані з видами, які найчастіше пов'язані з інфекціями у людей. Ці контрольні точки наведені в таблиці нижче:

Противірибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом ($S \leq R >$), мг/л						Контрольні точки, не пов'язані з певним видом ^А ($S \leq R >$), мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S – чутливий, R – резистентний;

^А – контрольні точки, не пов'язані з певним видом, були визначені головним чином на підставі даних ФК/ФД, та вони не залежать від розподілу на певні види за МІК. Їх використовують лише для організмів, які не мають специфічних контрольних точок;

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

* – вид *C. glabrata* відноситься до I категорії. МІК проти *C. glabrata* слід інтерпретувати як резистентні, якщо вони перевищують 16 мг/л. Чутлива категорія ($\leq 0,001$ мг/л) полягає в тому, щоб уникнути неправильної класифікації штамів «I» як «S» штамів. I – чутливий, підвищений вплив: мікроорганізм класифікується як чутливий, підвищений вплив, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки вплив агента збільшується шляхом коригування режиму дозування або його концентрації у місці інфекції.

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 натщесерце. Концентрація у плазмі пропорційна до дози. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4–5 добу при багаторазовому застосуванні препарату в режимі один 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 у плазмі крові. У пацієнтів із грибковим менінгітом 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 еккринному поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу у роговому шарі на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г у пацієнтів із захворюваннями нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

Біотрансформація. Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також потужним 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. Циркулюючих 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 тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 до 98 годин, що відповідно потребує зниження дози. Флуконазол виводиться за допомогою гемодіалізу та меншою мірою – шляхом перитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Фармакокінетика у період лактації

Концентрації флуконазолу у плазмі крові і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг флуконазолу оцінювали у ході фармакокінетичного дослідження з участю десяти жінок у періоді лактації, які тимчасово або постійно припинили годувати своїх немовлят груддю. У материнському молоці флуконазол виявили у середній концентрації приблизно 98 % від тої, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям з материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої пікової 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 кандидозу слизових оболонок.

Фармакокінетика у дітей

Фармакокінетичні параметри у 113 дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження разового дозування, 2 – багаторазового, та одне дослідження недоношених новонароджених.

Після введення 2-8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років AUC становила

близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. При багаторазовому застосуванні середній період напіввиведення флуконазолу з плазми крові 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 застосування разової дози. Цей показник є порівняним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після внутрішньовенного одноразового введення 3 мг/кг дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу в цій віковій групі становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу для лікування новонароджених обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (діапазон 9-36 годин), середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75-1,10 кг). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. 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 знизилася до 360 (167-566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070-1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510-2130) на 7-й день та до 1328 (1040-1680) на 13-й день відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку

У дослідженні, яке проводили з участю 22 пацієнтів (віком від 65 років) флуконазол застосовували перорально у дозі 50 мг. 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 функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною.

Кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до флуконазолу, до інших азольних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- одночасне застосування флуконазолу з терфенадином протипоказане пацієнтам, які приймають флуконазол багаторазово у дозах 400 мг на добу або вище (на підставі результатів

досліджень взаємодії при багаторазовому застосуванні);

– одночасне застосування флуконазолу з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину), див. також розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування з нижчезазначеними лікарськими засобами

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

Терфенадин. У зв'язку з випадками серйозних серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTс, у пацієнтів, які приймали азольні протигрибкові засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих лікарських засобів. У дослідженні з прийомом флуконазолу 200 мг на добу не було продемонстровано подовження інтервалу QTс. Інше дослідження з прийомом флуконазолу 400 мг та 800 мг на добу виявило, що флуконазол, при застосуванні у дозі 400 мг на добу або вище, значно збільшує рівень терфенадину у плазмі крові в разі одночасного прийому. Сумісне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище із терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). У разі одночасного застосування флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу із терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

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

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

Хінідин. Одночасне застосування флуконазолу та хінідину може призводити до інгібування метаболізму хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Застосування хінідину було пов'язане з подовженням інтервалу QT та в рідкісних випадках – пароксизмальною шлуночковою тахікардією типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з хінідином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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

«Протипоказання»).

Не рекомендоване одночасне застосування з нижчезазначеними лікарськими засобами

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

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності

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

Сумісне застосування флуконазолу з нижчезазначеними лікарськими засобами вимагає обережності та коригування дози

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол

Дослідження взаємодії виявили, що пероральний прийом флуконазолу разом з їжею, циметидином, антацидами або разом із подальшим загальним опроміненням для трансплантації кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу.

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.

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

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби

Флуконазол є помірним інгібітором цитохрому P450 (CYP) ізоферментів 2C9 та 3A4. Флуконазол є потужним 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. Тому при застосуванні цих комбінацій необхідно дотримуватися обережності та проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Інгібуюча дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 днів після припинення його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення.

Альфентаніл. У разі одночасного застосування флуконазолу (400 мг) з альфентанілом (20 мкг/кг) внутрішньовенно здоровим добровольцям показник AUC₁₀ альфентанілу зростав удвічі, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним 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 1 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 при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при інтракраніальній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох лікарських засобів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих під час цього дослідження, невідоме.

Антикоагулянти. Під час постмаркетингового періоду, як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, повідомляли про епізоди кровотеч (синці, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які приймали флуконазол одночасно з варфарином. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне подовження протромбінового часу, можливо, внаслідок інгібування метаболізму варфарину через CYP2C9. Пацієнтам, які приймають антикоагулянти кумаринового типу або інданідон одночасно з флуконазолом, необхідно проводити ретельний контроль 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 білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна

застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл. Повідомляли 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 СYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються СYP2C9 (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.

Ібритиніб. Помірні інгібітори СYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу у плазмі крові та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно зменшити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу (2 капсули) з метою продовження застосування інгібітору та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор. Одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), збільшило експозицію івакафтору в 3 рази та експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) в 1,9 раза. Пацієнтам, які одночасно приймають помірні інгібітори СYP3A, такі як флуконазол та еритроміцин, рекомендовано зменшити дозу івакафтору до 150 мг один раз на добу.

Олапариб. Помірні інгібітори СYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу слід обмежувати дозами 200 мг двічі на добу.

Імуносупресори (наприклад циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус)

Циклоспорин. Флуконазол значно підвищує концентрацію та АUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення АUC циклоспорину в 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 СYP3A4.

Сиролімус. Флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом СYP3A4 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 СYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не

спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід зменшувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан. Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Метадон. Флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). При одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та АUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та АUC 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 СYP2C9 (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 АUC₂₄ 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, ймовірно, спричинило посилення активності СYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу застосовують одночасно флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

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

Саквінавір. Флуконазол підвищує АUC та C_{max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом СYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може виникнути необхідність коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини. При одночасному застосуванні флуконазолу пролонгується період

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

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

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 один раз на добу в комбінаціях із цими препаратами.

Толваптан. Експозиція толваптану значно збільшується (на 200 % AUC; на 80 % C_{max}) при одночасному застосуванні толваптану, субстрату CYP3A4, з флуконазолом, помірним інгібітором CYP3A4, зростає ризик виникнення побічних реакцій, особливо значного діурезу, зневоднення і гострої ниркової недостатності. У разі одночасного застосування дозу толваптану слід зменшити відповідно до інструкцій щодо його призначення, а пацієнта слід часто контролювати стосовно будь-яких побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням толваптану.

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. Повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноеву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку; даний ефект зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4). Одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 днів) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_т вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин. Флуконазол підвищує C_{max} та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози

зидовудину.

Азитроміцин. У ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви. З даних двох фармакокінетичних досліджень багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива відомо, що при застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було виявлено, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Лікарі повинні брати до уваги, що дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили, але такі взаємодії можуть виникати.

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

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

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок флуконазол слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Недостатність надниркових залоз. Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням

рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд стосовно можливого 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 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. У постмаркетинговий період 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

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

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

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомляли про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій як синдром Стівенса - Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою 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. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій.

Цитохром P450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що

метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу.

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

Одна капсула лікарського засобу містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), а отже, препарат можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

Повідомляли 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 кокцидіозу щонайменше три або більше місяців із застосуванням високих доз (400–800 мг на добу) флуконазолу. Зв'язок між цими подіями 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 концентрації подібної до рівня у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після застосування разової дози флуконазолу, що становить 150 мг. Після застосування багаторазових доз або високої дози флуконазолу годування груддю не рекомендоване. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у лікарському засобі і будь-які потенційні побічні ефекти флуконазолу або основного захворювання матері для

дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність

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

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

Досліджень здатності флуконазолу впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід попереджати про можливість запаморочення або судом під час прийому флуконазолу та рекомендувати їм утримуватися від керування автотранспортом або від роботи з іншими механізмами в разі виникнення будь-якого з цих симптомів.

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослі.

Лікарський засіб застосовувати перорально у дозі 150 мг одноразово.

Пацієнти літнього віку.

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

Порушення функцій нирок.

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

Порушення функцій печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цієї категорії пацієнтів недостатньо (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти.

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

Передозування.

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

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

Флуконазол значною мірою екскретується з сечею; форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Найчастіше ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) повідомляли про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази крові. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану із застосуванням флуконазолу.

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

З боку кровоносної та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку психіки.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та рівноваги.

Нечасто: вертиго.

З боку серця.

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку шлунково-кишкового тракту.

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

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

З боку гепатобіліарної системи.

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

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: висипання.

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

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

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

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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