ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФУЦИС®

(FUSYS®)

Склад:

діюча речовина: флуконазол (fluconazole);

1 таблетка містить флуконазолу 50 мг або 100 мг або 150 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, тальк, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі зі скошеними краями таблетки з лінією розламу з одного боку.

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-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону в 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 адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу

разово або багаторазово не впливає на метаболізм антипірину.

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно клінічно поширених видів *Candida*, (включаючи *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, а *C. krusei* та *C. auris* є стійкими до флуконазолу. Мінімальні інгібуючі концентрації та епідеміологічне порогове значення згідно EUCAST (ECOFF) для флуконазолу стосовно *C. guilliermondii* вищі, ніж стосовно *C. albicans.*

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 (MIK) та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між 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 MIK, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу MIK проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці.

У зазвичай чутливих видів *Candida* найчастішим є механізм розвитку резистентності, в якому задіяні цільові ферменти азолів, відповідальні за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути обумовлена мутаціями, посиленням продукції ферменту, механізмами ефлюксу препарату або розвитком компенсаторних шляхів.

Повідомляли про суперінфекції *Candida spp.*, спричинені іншими, ніж *C. albicans* видами, що часто мають знижену чутливість (*C. glabrata*) або є стійкими (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*) до флуконазолу. Для лікування таких інфекцій слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби. Механізми резистентності ще не до кінця вивчені в деяких природно стійких (*C. krusei*) або нових (*C. auris*) видів *Candida*.

Контрольні точки EUCAST (Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів).

Базуючись на дослідженні фармакокінетичних/фармакодинамічних даних, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. (Супровідний роз'яснювальний документ EUCAST для флуконазолу (2020) – версія 3; Європейський комітет із досліджень чутливості до антимікробних засобів, Протигрибкові засоби, Таблиці контрольних точок для інтерпретації MIK, версія 10.0, набув чинності 04.02.2020 р.). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних 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 наведено нижче.

Протигрибко-вий засіб	*Контрольні точки, пов’язані з певним видом S ≤ / R > у мг/л*						*Контрольні точки, не пов’язані з певним видом*[a] *S ≤ / R > у мг/л*
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicals*	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S чутливий;

R резистентний;

a – контрольні точки, що не пов’язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації й 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 цей вид не є метою лікарської терапії;

* Усі показники *C. glabrata* в категорії I. МІК проти *C. glabrata* слід оцінювати як резистентні, коли вони перевищують 16 мг/л. Категорія чутливості (≤ 0,001 мг/л) використовується лише для запобігання помилкової класифікації штамів I як штамів S. I – чутливий за умови підвищеної експозиції: мікроорганізм належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» у разі, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки експозиція препарату була збільшена за рахунок корекції режиму дозування або його концентрації у вогнищі інфекції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату в плазмі крові й системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу в 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 препарату в плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4–5-й день при багаторазовому застосуванні один раз на добу або 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 в слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату в плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий менінгіт, рівень флуконазолу в спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу в шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються в роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується в роговому шарі.

При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

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

Біотрансформація.

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є 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 % застосованої 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 нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується від 30 до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом перитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Фармакокінетика при лактації.

Концентрації флуконазолу в плазмі й материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали під час фармакокінетичного дослідження за 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 тієї, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація в 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 пікової концентрації в 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 дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених. Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років був виявлений показник AUC близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу з плазми коливався між 15 та 18 годинами, а об'єм розподілу становив приблизно 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення флуконазолу з плазми крові становив приблизно 24 години та був виявлений після введення разової дози. Цей показник є порівнянним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу в цій віковій групі становив близько 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 (діапазон 9–36 годин), середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75–1,10 кг). Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу в дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) у перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (27-68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173–385) у перший день, збільшувалася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку.

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±20,3 мкг*год/мл. Середній період напіввиведення 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно із 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.

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

– криптококовий менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»);

– кокцидіоїдоз (див. розділ «Особливості застосування»);

– інвазивні кандидози;

– кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу; кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

– хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії;

– вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивний, коли місцева терапія не є доцільною;

– кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною;

– дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз; різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли показано застосовувати системну терапію;

– дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

Фуцис® показаний для профілактики таких захворювань у дорослих як:

– рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів із високим ризиком його розвитку;

– рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

– для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік);

– профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнти зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнти при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Діти.

Фуцис® показаний дітям для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримувальну терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Терапію препаратом Фуцис® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; однак після отримання результатів протиінфекційну терапію потрібно скоригувати відповідним чином.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину), див. 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 флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

Терфенадин: через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. При застосуванні флуконазолу в дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину в плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу в 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 в плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у 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 рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину в 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. Треба уникати застосування комбінації цих лікарських засобів (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. При необхідності сумісного застосування флуконазолу та аміодарону необхідно дотримуватися обережності, особливо при застосуванні флуконазолу у високих дозах (800 мг).

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

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, потрібно розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в 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) ізоферменту 2C9 та 3A4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються,

CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів потрібно 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Аброцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155%. При одночасному застосуванні із флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу згідно з його інструкцією щодо призначення.

Альфентаніл: одночасне застосування флуконазолу в дозі 400 мг та альфентанілу в дозі 20 мкг/кг внутрішньовенно супроводжується двократним збільшенням показника AUC_{10} (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень після її початку. У разі необхідності треба відкоригувати дозу амітриптиліну чи 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 цих результатів невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли про випадки розвитку кровотеч (гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, гематурія та мелена) на тлі подовження протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Потрібно ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або індандіон. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад, мідазолам, триазолам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу 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 разу відповідно. Застосування флуконазолу в дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 разу відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

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

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

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

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

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, враховуючи можливий ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомляли про один летальний випадок внаслідок інтоксикації фентанілом через можливу взаємодію між фентанілом та флуконазолом. Флуконазол значно уповільнює елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призводити до пригнічення дихання, тому треба 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), дозозалежно підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу (за рахунок зниження метаболізму статину в печінці). У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів потрібно ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У разі значного підвищення рівня креатинкінази, а також при підозрі чи виявленні міопатії/рабдоміолізу застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази потрібно припинити. Можливо, знадобляться менші дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази відповідно до інструкцій для медичного застосування статинів.

Ібритиніб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу з метою продовження застосування інгібітора та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор (окремо або в комбінації з препаратами того самого терапевтичного класу): одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), з гідроксиметилівакафтором (M1) збільшило експозицію івакафтору в 3 рази та експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) у 1,9 разу.

Необхідно зменшити дозу івакафтора (окремо або у комбінації) згідно з його інструкцією для медичного застосування (окремо або у комбінації).

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію олапарибу у плазмі крові; одночасне застосування не рекомендується. Якщо неможливо уникнути застосування цієї комбінації, дозу олапарибу необхідно зменшити до 200 мг двічі на добу.

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

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При

одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося збільшення AUC циклоспорину в 1,8 разу. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу в плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів від прийому препарату.

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

Лозартан: флуконазол пригнічує перетворення 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 в пацієнтів.

Луразидон: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрацію луразидону в плазмі крові. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в його інструкції для медичного застосування.

Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону в сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-( )-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов’язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC_{24} фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів потрібно проводити моніторинг концентрації фенітоїну в 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 CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин: флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвиток увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів потрібно 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 в печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: одночасне застосування флуконазолу з пероральними похідними сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід, гліпізид та толбутамід) призводило до пролонгування періоду їх напіввиведення. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін: застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, треба встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію потрібно 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 один раз на добу в комбінаціях із цими препаратами.

Толваптан: експозиція толваптану (субстрату CYP3A4) значно збільшується (200% AUC; 80% C_{max}) при його одночасному застосуванні з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4), та, відповідно, зростає ризик виникнення таких побічних реакцій як посилення діурезу, зневоднення і гостра ниркова недостатність. У разі одночасного застосування, доза толваптану повинна бути зменшена відповідно до його інструкції, а за пацієнтом потрібно спостерігати щодо появи побічних реакцій.

Алкалоїди барвінку: флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку в плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але треба пам’ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} 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 потрібно 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, потрібно спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: при одночасному пероральному разовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу в дозах 1200 мг та 800 мг відповідно, жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: при застосуванні флуконазолу в дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігалося збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу в зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

–

Особливості застосування.

Дерматофітія. Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей останній не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому флуконазол не можна 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.

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат потрібно 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 у підрозділі *Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби* розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат потрібно 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, потрібно встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

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

Серцево-судинна система. Деякі азоли, зокрема й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол спричиняє подовження інтервалу QT шляхом інгібування струму іонів через калієві канали внутрішнього випрямлення (Ikr). Подовження інтервалу QT, спричинене іншими лікарськими засобами (такими як аміодарон), може посилюватися внаслідок інгібування ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та тяжкою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Флуконазол треба 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS). Пацієнти, хворі на СНІД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта з поверхневою грибковою інфекцією з’являються висипання, що можна пов’язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату треба припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з’являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу потрібно припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій

(див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром Р450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є помірним інгібітором ферменту CYP2C19. Треба спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу в дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кандидоз. Дослідження показали зростання поширеності інфекцій виду *Candida,* відмінних від *C. albicans*. Вони часто є природно резистентними (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії через неефективність лікування. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Одна таблетка лікарського засобу Фуцис® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто препарат практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

*Жінки **репродуктивного віку**.*

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

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

У разі тривалих курсів лікування жінкам **репродуктивного віку** слід розглянути можливість застосування контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після прийому останньої дози.

Вагітність.

Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного аборту у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з таким у жінок, які не приймали флуконазол або отримували місцеві азоли у той самий період.

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плоду. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов’язане з невеликим підвищеним ризиком вад розвитку скелетно-м’язової системи, що відповідає

приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азоли місцевої дії, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу у період вагітності дають суперечливі результати. Однак метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив підвищення ризику розвитку вад серця у **немовлят в** 1,8–2 рази порівняно з таким у немовлят, **матері яких** не застосовували флуконазол та/або використовували азоли для місцевого застосування.

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

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

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

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (Див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг.

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 препараті Фуцис® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Фуцис® або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів потрібно поінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом (див. розділ «Побічні реакції») під час застосовування препарату. При розвитку таких симптомів не

рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції. При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій потрібно продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Дорослі.

Криптококоз.

– Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у 1-й день. Підтримуюча доза – 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

– Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту в пацієнтів із високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг один раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдомікоз. Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 11–24 місяці або довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг один раз на добу.

Інвазивні кандидози. Навантажувальна доза становить 800 мг у 1-й день. Підтримуюча доза – 400 мг один раз на добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів посіву крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

– Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200–400 мг у 1-й день, підтримуюча доза – 100–200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

– Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200–400 мг у 1-й день, підтримуюча доза – 100–200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

– Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу протягом 7–21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування може бути збільшена.

– Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг один раз добу протягом 14 днів.

– Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить

50–100 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або при зниженні імунітету.

Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик його розвитку.

– Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100–200 мг один раз на добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування необмежена для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Лікування потрібно розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм^3.

Генітальні кандидози.

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

– Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше рецидивів захворювання на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз у 3 дні. Усього потрібно застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього треба застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Дерматомікози.

– Мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

– Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг один раз на добу протягом 2–4 тижнів.

– Дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування треба продовжувати поки на місці інфікованого нігтя не виросте здоровий. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функцій нирок (див. нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться переважно із сечею у незміненому стані. При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушеннями функції нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у 1-й день лікування слід застосовувати початкову дозу 50–400 мг залежно від терапевтичних показань. Після цього

добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мл/хв)	**Відсоток від рекомендованої дози**
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодіалізу)	50 %
Гемодіаліз	100 % після кожного гемодіалізу

Пацієнти, які перебувають на регулярному гемодіалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного гемодіалізу. У день, коли гемодіаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

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

Діти.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Препарат застосовувати 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушеннями функції нирок наведено вище. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

Діти віком від 12 років.

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу вищий порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг один раз на добу дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Ефективність та безпека застосування флуконазолу для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Наявна на сьогоднішній день інформація наведена у розділі «Побічні реакції». Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Діти віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати у 1-й день з метою швидшого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза препарату становить 6–12 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу один раз на добу залежно від

ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3–12 мг/кг один раз на добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти.

Застосовувати лікарський засіб у формі таблеток цій категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути таблетку, що зазвичай можливо у віці від 5 років.

Передозування.

Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка.

Лікування: симптоматичне (у тому числі промивання шлунка й підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться переважно з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану зі застосуванням флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіше (від ≥1/100 до <1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази крові та висипання

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

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

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

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

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 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 50 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 100 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 150 мг №2 або № 4 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 200 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФУЦИС^{ò}

(FUSYS^{ò})

Склад:

діюча речовина: флуконазол (fluconazole);

1 таблетка містить флуконазолу 50 мг або 100 мг або 150 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, тальк, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі зі скошеними краями таблетки з лінією

розламу з одного боку.

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-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону в 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 адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

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

Чутливість *in vitro.*

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно клінічно поширених видів *Candida*, (включаючи *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, а *C. krusei* та *C. auris* є стійкими до флуконазолу. Мінімальні інгібуючі концентрації та епідеміологічне порогове значення згідно EUCAST (ECOFF) для флуконазолу стосовно *C. guilliermondii* вищі, ніж стосовно *C. albicans.*

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 (MIK) та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між 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 MIK, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу МІК проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці.

У зазвичай чутливих видів *Candida* найчастішим є механізм розвитку резистентності, в якому задіяні цільові ферменти азолів, відповідальні за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути обумовлена мутаціями, посиленням продукції ферменту, механізмами ефлюксу препарату або розвитком компенсаторних шляхів.

Повідомляли про суперінфекції *Candida spp.*, спричинені іншими, ніж *C. albicans* видами, що часто мають знижену чутливість (*C. glabrata*) або є стійкими (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*) до флуконазолу. Для лікування таких інфекцій слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби. Механізми резистентності ще не до кінця вивчені в деяких природно стійких (*C. krusei*) або нових (*C. auris*) видів *Candida*.

Контрольні точки EUCAST (Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів).

Базуючись на дослідженні фармакокінетичних/фармакодинамічних даних, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. (Супровідний роз'яснювальний документ EUCAST для флуконазолу (2020) – версія 3; Європейський комітет із досліджень чутливості до антимікробних засобів, Протигрибкові засоби, Таблиці контрольних точок для інтерпретації МІК, версія 10.0, набув чинності 04.02.2020 р.). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних 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 наведено нижче.

Протигри-бковий засіб	*Контрольні точки, пов'язані з певним видом S ≤ / R > у мг/л*						*Контрольні точки, не пов'язані з певним видом*[a] *S ≤ / R > у мг/л*
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicals*	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S чутливий;

R резистентний;

a – контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації й 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 цей вид не є метою лікарської терапії;

* Усі показники *C. glabrata* в категорії I. МІК проти *C. glabrata* слід оцінювати як резистентні, коли вони перевищують 16 мг/л. Категорія чутливості (≤ 0,001 мг/л) використовується лише для запобігання помилкової класифікації штамів I як штамів S. I – чутливий за умови підвищеної експозиції: мікроорганізм належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» у разі, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки експозиція препарату була збільшена за рахунок корекції режиму дозування або його концентрації у вогнищі інфекції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату в плазмі крові й системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу в 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 препарату в плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4–5-й день при багаторазовому застосуванні один раз на добу або 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 в слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату в плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий менінгіт, рівень флуконазолу в спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу в шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються в роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується в роговому шарі.

При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

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

Біотрансформація.

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол

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

Фармакокінетика при лактації.

Концентрації флуконазолу в плазмі й материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали під час фармакокінетичного дослідження за 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 тієї, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація в 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 пікової концентрації в 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 дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених. Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років був виявлений показник AUC близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу з плазми коливався між 15 та 18 годинами, а об’єм розподілу становив приблизно 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення флуконазолу з плазми крові становив приблизно 24 години та був виявлений після введення разової дози. Цей показник є порівнянним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об’єм розподілу в цій віковій групі становив близько 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 (діапазон 9–36 годин), середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75–1,10 кг). Максимум 5 внутрішньовенних

ін’єкцій флуконазолу в дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) у перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (27-68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173–385) у перший день, збільшувалася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об’єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку.

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±20,3 мкг*год/мл. Середній період напіввиведення 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно із 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.

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

– криптококовий менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»);

– кокцидіоїдоз (див. розділ «Особливості застосування»);

– інвазивні кандидози;

– кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу; кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

– хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії;

– вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивний, коли місцева терапія не є доцільною;

– кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною;

– дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз; різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли показано застосовувати системну терапію;

– дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

Фуцис® показаний для профілактики таких захворювань у дорослих як:

– рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів із високим ризиком його розвитку;

– рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

– для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік);

– профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнти зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнти при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Діти.

Фуцис® показаний дітям для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримувальну терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Терапію препаратом Фуцис® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; однак після отримання результатів протиінфекційну терапію потрібно скоригувати відповідним чином.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину), див. 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 флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд: повідомляли про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові

та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин: через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. При застосуванні флуконазолу в дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину в плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу в 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 в плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у 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 рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину в 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. Треба уникати застосування комбінації цих лікарських засобів (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. При необхідності сумісного застосування флуконазолу та аміодарону

необхідно дотримуватися обережності, особливо при застосуванні флуконазолу у високих дозах (800 мг).

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

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, потрібно розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в 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 Р450 (CYP) ізоферменту 2С9 та 3А4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів потрібно 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Аброцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155%. При одночасному застосуванні із флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу згідно з його інструкцією щодо призначення.

Альфентаніл: одночасне застосування флуконазолу в дозі 400 мг та альфентанілу в дозі 20 мкг/кг внутрішньовенно супроводжується двократним збільшенням показника AUC_{10} (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень після її початку. У разі необхідності треба відкоригувати дозу амітриптиліну чи 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 цих результатів невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли про випадки розвитку кровотеч (гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, гематурія та мелена) на тлі подовження протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Потрібно ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або індандіон. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад, мідазолам, триазолам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу 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 разу відповідно. Застосування флуконазолу в дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 разу відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

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

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

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

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

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, враховуючи можливий ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомляли про один летальний випадок внаслідок інтоксикації фентанілом через можливу взаємодію між фентанілом та флуконазолом. Флуконазол значно уповільнює елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призводити до пригнічення дихання, тому треба 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), дозозалежно підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу (за рахунок зниження метаболізму статину в печінці). У разі

необхідності одночасного застосування цих препаратів потрібно ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У разі значного підвищення рівня креатинкінази, а також при підозрі чи виявленні міопатії/рабдоміолізу застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази потрібно припинити. Можливо, знадобляться менші дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази відповідно до інструкцій для медичного застосування статинів.

Ібритиніб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу з метою продовження застосування інгібітора та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор (окремо або в комбінації з препаратами того самого терапевтичного класу): одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), з гідроксиметилівакафтором (M1) збільшило експозицію івакафтору в 3 рази та експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) у 1,9 разу.

Необхідно зменшити дозу івакафтора (окремо або у комбінації) згідно з його інструкцією для медичного застосування (окремо або у комбінації).

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію олапарибу у плазмі крові; одночасне застосування не рекомендується. Якщо неможливо уникнути застосування цієї комбінації, дозу олапарибу необхідно зменшити до 200 мг двічі на добу.

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

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося збільшення AUC циклоспорину в 1,8 разу. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу в 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 від прийому препарату.

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

Лозартан: флуконазол пригнічує перетворення лозартану до його активного метаболіту (E-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску в пацієнтів.

Луразидон: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрацію

луразидону в плазмі крові. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в його інструкції для медичного застосування.

Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону в сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-( )-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC_{24} фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів потрібно проводити моніторинг концентрації фенітоїну в 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 CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин: флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвиток увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів потрібно 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 в печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: одночасне застосування флуконазолу з пероральними похідними сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід, гліпізид та толбутамід) призводило до пролонгування періоду їх напіввиведення. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін: застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін

у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, треба встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію потрібно 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 один раз на добу в комбінаціях із цими препаратами.

Толваптан: експозиція толваптану (субстрату CYP3A4) значно збільшується (200% AUC; 80% C_{max}) при його одночасному застосуванні з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4), та, відповідно, зростає ризик виникнення таких побічних реакцій як посилення діурезу, зневоднення і гостра ниркова недостатність. У разі одночасного застосування, доза толваптану повинна бути зменшена відповідно до його інструкції, а за пацієнтом потрібно спостерігати щодо появи побічних реакцій.

Алкалоїди барвінку: флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку в плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але треба пам’ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} 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 потрібно 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, потрібно спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: при одночасному пероральному разовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу в дозах 1200 мг та 800 мг відповідно, жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: при застосуванні флуконазолу в дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігалося збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу в зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Особливості застосування.

Дерматофітія. Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей останній не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому флуконазол не можна 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.

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат потрібно 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 у підрозділі *Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби* розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат потрібно 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, потрібно встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

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

Серцево-судинна система. Деякі азоли, зокрема й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол спричиняє подовження інтервалу QT шляхом інгібування струму іонів через калієві канали внутрішнього випрямлення (Ikr). Подовження інтервалу QT, спричинене іншими лікарськими засобами (такими як аміодарон), може посилюватися внаслідок інгібування ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів,

що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та тяжкою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Флуконазол треба 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS). Пацієнти, хворі на СНІД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта з поверхневою грибковою інфекцією з’являються висипання, що можна пов’язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату треба припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з’являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу потрібно припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром Р450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є помірним інгібітором ферменту CYP2C19. Треба спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу в дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кандидоз. Дослідження показали зростання поширеності інфекцій виду *Candida,* відмінних від *C. albicans*. Вони часто є природно резистентними (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії через неефективність лікування. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Одна таблетка лікарського засобу Фуцис® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто препарат практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

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

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

У разі тривалих курсів лікування жінкам **репродуктивного віку** слід розглянути можливість застосування контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після прийому останньої дози.

Вагітність.

Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного аборту у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з таким у жінок, які не приймали флуконазол або отримували місцеві азоли у той самий період.

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плоду. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов’язане з невеликим підвищеним ризиком вад розвитку скелетно-м’язової системи, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азоли місцевої дії, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу у період вагітності дають суперечливі результати. Однак метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив підвищення ризику розвитку вад серця у **немовлят в** 1,8–2 рази порівняно з таким у немовлят, **матері яких** не застосовували флуконазол та/або використовували азоли для місцевого застосування.

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

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

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

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (Див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг.

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 препараті Фуцис® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Фуцис® або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів потрібно поінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом (див. розділ «Побічні реакції») під час застосовування препарату. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції. При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій потрібно продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Дорослі.

Криптококоз.

– Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у 1-й день. Підтримуюча доза – 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

– Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту в пацієнтів із високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг один раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдомікоз. Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 11–24 місяці або довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози

800 мг один раз на добу.

Інвазивні кандидози. Навантажувальна доза становить 800 мг у 1-й день. Підтримуюча доза – 400 мг один раз на добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів посіву крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

– Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200–400 мг у 1-й день, підтримуюча доза – 100–200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

– Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200–400 мг у 1-й день, підтримуюча доза – 100–200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

– Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу протягом 7–21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування може бути збільшена.

– Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг один раз добу протягом 14 днів.

– Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або при зниженні імунітету.

Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик його розвитку.

– Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100–200 мг один раз на добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування необмежена для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Лікування потрібно розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм^3.

Генітальні кандидози.

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

– Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше рецидивів захворювання на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз у 3 дні. Усього потрібно застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього треба застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Дерматомікози.

– Мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість

лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

– Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг один раз на добу протягом 2–4 тижнів.

– Дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування треба продовжувати поки на місці інфікованого нігтя не виросте здоровий. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функцій нирок (див. нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться переважно із сечею у незміненому стані. При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушеннями функції нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у 1-й день лікування слід застосовувати початкову дозу 50–400 мг залежно від терапевтичних показань. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мл/хв)	**Відсоток від рекомендованої дози**
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодіалізу)	50 %
Гемодіаліз	100 % після кожного гемодіалізу

Пацієнти, які перебувають на регулярному гемодіалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного гемодіалізу. У день, коли гемодіаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

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

Діти.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Препарат застосовувати 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушеннями функції нирок наведено вище. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

Діти віком від 12 років.

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу вищий порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг один раз на добу дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Ефективність та безпека застосування флуконазолу для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Наявна на сьогоднішній день інформація наведена у розділі «Побічні реакції». Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Діти віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати у 1-й день з метою швидшого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза препарату становить 6–12 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу один раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3–12 мг/кг один раз на добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти.

Застосовувати лікарський засіб у формі таблеток цій категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути таблетку, що зазвичай можливо у віці від 5 років.

Передозування.

Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка.

Лікування: симптоматичне (у тому числі промивання шлунка й підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться переважно з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану зі застосуванням флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіше (від ≥1/100 до <1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази крові та висипання.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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 (див. розділ «Особливості

застосування»).

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

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

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

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 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 50 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 100 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 150 мг №2 або № 4 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 200 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-II, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФУЦИС®

(FUSYS®)

Склад:

діюча речовина: флуконазол (fluconazole);

1 таблетка містить флуконазолу 50 мг або 100 мг або 150 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, тальк, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі зі скошеними краями таблетки з лінією розламу з одного боку.

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-деметилювання, опосередкованого цитохромом

Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону в 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 адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

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

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно клінічно поширених видів *Candida*, (включаючи *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, а *C. krusei* та *C. auris* є стійкими до флуконазолу. Мінімальні інгібуючі концентрації та епідеміологічне порогове значення згідно EUCAST (ECOFF) для флуконазолу стосовно *C. guilliermondii* вищі, ніж стосовно *C. albicans.*

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 (МІК) та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між 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 МІК, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу МІК проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці.

У зазвичай чутливих видів *Candida* найчастішим є механізм розвитку резистентності, в якому задіяні цільові ферменти азолів, відповідальні за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути обумовлена мутаціями, посиленням продукції ферменту, механізмами ефлюксу препарату або розвитком компенсаторних шляхів.

Повідомляли про суперінфекції *Candida spp.*, спричинені іншими, ніж *C. albicans* видами, що часто мають знижену чутливість (*C. glabrata*) або є стійкими (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*) до флуконазолу. Для лікування таких інфекцій слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби. Механізми резистентності ще не до кінця вивчені в деяких природно стійких (*C. krusei*) або нових (*C. auris*) видів *Candida*.

Контрольні точки EUCAST (Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів).

Базуючись на дослідженні фармакокінетичних/фармакодинамічних даних, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. (Супровідний роз'яснювальний документ EUCAST для флуконазолу (2020) – версія 3; Європейський комітет із досліджень чутливості до антимікробних засобів, Протигрибкові засоби, Таблиці контрольних точок для інтерпретації MIK, версія 10.0, набув чинності 04.02.2020 р.). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних 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 наведено нижче.

Протигри-бковий засіб	*Контрольні точки, пов'язані з певним видом S ≤ / R > у мг/л*						*Контрольні точки, не пов'язані з певним видом*[a] *S ≤ / R > у мг/л*
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicals*	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S чутливий;

R = резистентний;

a – контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації й 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 цей вид не є метою лікарської терапії;

* Усі показники *C. glabrata* в категорії I. MIK проти *C. glabrata* слід оцінювати як резистентні, коли вони перевищують 16 мг/л. Категорія чутливості (≤ 0,001 мг/л) використовується лише для запобігання помилкової класифікації штамів I як штамів S. I – чутливий за умови підвищеної експозиції: мікроорганізм належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» у разі, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки експозиція препарату була збільшена за рахунок корекції режиму дозування або його концентрації у вогнищі інфекції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату в плазмі крові й системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу в 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 препарату в плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4–5-й день при багаторазовому застосуванні один раз на добу або 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 в слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату в плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий менінгіт, рівень флуконазолу в спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу в шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються в роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується в роговому шарі.

При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

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

Біотрансформація.

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є 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 % застосованої 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 нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації

< 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується від 30 до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом перитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Фармакокінетика при лактації.

Концентрації флуконазолу в плазмі й материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали під час фармакокінетичного дослідження за 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 тієї, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація в 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 пікової концентрації в 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 дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених. Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років був виявлений показник AUC близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу з плазми коливався між 15 та 18 годинами, а об’єм розподілу становив приблизно 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення флуконазолу з плазми крові становив приблизно 24 години та був виявлений після введення разової дози. Цей показник є порівнянним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об’єм розподілу в цій віковій групі становив близько 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 (діапазон 9–36 годин), середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75–1,10 кг). Максимум 5 внутрішньовенних ін’єкцій флуконазолу в дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) у перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (27-68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173–385) у перший день, збільшувалася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об’єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку.

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±20,3 мкг*год/мл. Середній період напіввиведення 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно із 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.

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

– криптококовий менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»);

– кокцидіоїдоз (див. розділ «Особливості застосування»);

– інвазивні кандидози;

– кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу; кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

– хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії;

– вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивний, коли місцева терапія не є доцільною;

– кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною;

– дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз; різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли показано застосовувати системну терапію;

– дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

Фуцис® показаний для профілактики таких захворювань у дорослих як:

– рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів із високим ризиком його розвитку;

– рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

– для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік);

– профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнти зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнти при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Діти.

Фуцис® показаний дітям для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики

кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримувальну терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Терапію препаратом Фуцис® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; однак після отримання результатів протиінфекційну терапію потрібно скоригувати відповідним чином.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину), див. 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 флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

Терфенадин: через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. При застосуванні флуконазолу в дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину в плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу в 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 в плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у 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 рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину в 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. Треба уникати застосування комбінації цих лікарських засобів (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. При необхідності сумісного застосування флуконазолу та аміодарону необхідно дотримуватися обережності, особливо при застосуванні флуконазолу у високих дозах (800 мг).

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

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, потрібно розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне

застосування гідрохлоротіазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в 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 Р450 (CYP) ізоферменту 2С9 та 3А4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів потрібно 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Аброцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155%. При одночасному застосуванні із флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу згідно з його інструкцією щодо призначення.

Альфентаніл: одночасне застосування флуконазолу в дозі 400 мг та альфентанілу в дозі 20 мкг/кг внутрішньовенно супроводжується двократним збільшенням показника AUC_{10} (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень після її початку. У разі необхідності треба відкоригувати дозу амітриптиліну чи 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 цих результатів невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли про випадки розвитку кровотеч (гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, гематурія та мелена) на тлі подовження протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Потрібно ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або індандіон. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад, мідазолам, триазолам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу 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 разу відповідно. Застосування флуконазолу в дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду

напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 разу відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

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

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

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

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

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, враховуючи можливий ризик підвищення концентрації білірубіну та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомляли про один летальний випадок внаслідок інтоксикації фентанілом через можливу взаємодію між фентанілом та флуконазолом. Флуконазол значно уповільнює елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призводити до пригнічення дихання, тому треба 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), дозозалежно підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу (за рахунок зниження метаболізму статину в печінці). У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів потрібно ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У разі значного підвищення рівня креатинкінази, а також при підозрі чи виявленні міопатії/рабдоміолізу застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази потрібно припинити. Можливо, знадобляться менші дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази відповідно до інструкцій для медичного застосування статинів.

Ібритиніб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу з метою продовження застосування інгібітора та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор (окремо або в комбінації з препаратами того самого терапевтичного класу): одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), з гідроксиметилівакафтором (M1) збільшило експозицію івакафтору в

3 рази та експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) у 1,9 разу.

Необхідно зменшити дозу івакафтора (окремо або у комбінації) згідно з його інструкцією для медичного застосування (окремо або у комбінації).

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію олапарибу у плазмі крові; одночасне застосування не рекомендується. Якщо неможливо уникнути застосування цієї комбінації, дозу олапарибу необхідно зменшити до 200 мг двічі на добу.

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

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося збільшення AUC циклоспорину в 1,8 разу. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу в 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 від прийому препарату.

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

Лозартан: флуконазол пригнічує перетворення лозартану до його активного метаболіту (E-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску в пацієнтів.

Луразидон: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрацію луразидону в плазмі крові. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в його інструкції для медичного застосування.

Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону в сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-( )-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що

метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC_{24} фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів потрібно проводити моніторинг концентрації фенітоїну в 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 CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин: флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвиток увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів потрібно 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 в печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: одночасне застосування флуконазолу з пероральними похідними сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід, гліпізид та толбутамід) призводило до пролонгування періоду їх напіввиведення. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін: застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, треба встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію потрібно 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 один раз на добу в комбінаціях із цими препаратами.

Толваптан: експозиція толваптану (субстрату CYP3A4) значно збільшується (200% AUC; 80% C_{max}) при його одночасному застосуванні з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4), та, відповідно, зростає ризик виникнення таких побічних реакцій як посилення діурезу, зневоднення і гостра ниркова недостатність. У разі одночасного застосування, доза толваптану повинна бути зменшена відповідно до його інструкції, а за пацієнтом потрібно спостерігати щодо появи побічних реакцій.

Алкалоїди барвінку: флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку в плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

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

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} 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 потрібно 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, потрібно спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: при одночасному пероральному разовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу в дозах 1200 мг та 800 мг відповідно, жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: при застосуванні флуконазолу в дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігалося збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу в зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

–

Особливості застосування.

Дерматофітія. Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей останній не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому флуконазол не можна 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.

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат потрібно 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 у підрозділі *Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби* розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат потрібно 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, потрібно встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

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

Серцево-судинна система. Деякі азоли, зокрема й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол спричиняє подовження інтервалу QT шляхом інгібування струму іонів через калієві канали внутрішнього випрямлення (Ikr). Подовження інтервалу QT, спричинене іншими лікарськими засобами (такими як аміодарон), може посилюватися внаслідок інгібування ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та тяжкою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Флуконазол треба 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток

таких ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS). Пацієнти, хворі на СНІД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату треба припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу потрібно припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром Р450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є помірним інгібітором ферменту CYP2C19. Треба спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу в дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кандидоз. Дослідження показали зростання поширеності інфекцій виду *Candida,* відмінних від *C. albicans*. Вони часто є природно резистентними (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії через неефективність лікування. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Одна таблетка лікарського засобу Фуцис® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто препарат практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

*Жінки **репродуктивного віку**.*

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

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

У разі тривалих курсів лікування жінкам **репродуктивного віку** слід розглянути можливість застосування контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після прийому останньої дози.

Вагітність.

Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного аборту у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з таким у жінок, які не приймали флуконазол або отримували місцеві азоли у той самий період.

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плоду. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов'язане з невеликим підвищеним ризиком вад розвитку скелетно-м'язової системи, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азоли місцевої дії, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу у період вагітності дають суперечливі результати. Однак метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив підвищення ризику розвитку вад серця у **немовлят в** 1,8–2 рази порівняно з таким у немовлят, **матері яких** не застосовували флуконазол та/або використовували азоли для місцевого застосування.

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

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

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

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (Див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг.

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 препараті Фуцис® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Фуцис® або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів потрібно поінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом (див. розділ «Побічні реакції») під час застосовування препарату. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції. При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій потрібно продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Дорослі.

Криптококоз.

– Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у 1-й день. Підтримуюча доза – 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

– Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту в пацієнтів із високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг один раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдомікоз. Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 11–24 місяці або довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг один раз на добу.

Інвазивні кандидози. Навантажувальна доза становить 800 мг у 1-й день. Підтримуюча доза – 400 мг один раз на добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів посіву крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок.

– Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200–400 мг у 1-й день, підтримуюча доза – 100–200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

– Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200–400 мг у 1-й день, підтримуюча

доза – 100–200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

– Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу протягом 7–21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування може бути збільшена.

– Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг один раз добу протягом 14 днів.

– Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або при зниженні імунітету.

Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик його розвитку.

– Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100–200 мг один раз на добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування необмежена для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. Рекомендована доза становить 200–400 мг один раз на добу. Лікування потрібно розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм^3.

Генітальні кандидози.

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

– Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше рецидивів захворювання на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз у 3 дні. Усього потрібно застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього треба застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Дерматомікози.

– Мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

– Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг один раз на добу протягом 2–4 тижнів.

– Дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування треба продовжувати поки на місці інфікованого нігтя не виросте здоровий. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функцій нирок (див. нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться переважно із сечею у незміненому стані. При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушеннями функції нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у 1-й день лікування слід застосовувати початкову дозу 50–400 мг залежно від терапевтичних показань. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мл/хв)	**Відсоток від рекомендованої дози**
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодіалізу)	50 %
Гемодіаліз	100 % після кожного гемодіалізу

Пацієнти, які перебувають на регулярному гемодіалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного гемодіалізу. У день, коли гемодіаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

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

Діти.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Препарат застосовувати 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушеннями функції нирок наведено вище. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

Діти віком від 12 років.

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу вищий порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг один раз на добу дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Ефективність та безпека застосування флуконазолу для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Наявна на сьогоднішній день інформація наведена у розділі «Побічні реакції». Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Діти віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати у 1-й день з метою швидшого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза препарату становить 6–12 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу один раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3–12 мг/кг один раз на добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти.

Застосовувати лікарський засіб у формі таблеток цій категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути таблетку, що зазвичай можливо у віці від 5 років.

Передозування.

Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка.

Лікування: симптоматичне (у тому числі промивання шлунка й підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться переважно з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану зі застосуванням флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіше (від ≥1/100 до <1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази крові та висипання.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

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

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

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 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 50 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 100 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 150 мг №2 або № 4 у блістері в картонній упаковці.

Таблетки по 200 мг № 4 або № 10 у блістері в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.