

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

флузамед
(FLUZAMED)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 150 мг;

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

склад капсули твердої: азорубін (E 122), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), патентований синій V (E 131), діамантовий чорний BN (E 151), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 1, ковпачок зеленого кольору, корпус білого з жовтуватим відтінком кольору, що містять білий або майже білий порошок.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом 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 P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу у 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 адренкортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

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

Чутливість *in vitro*.

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

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

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей.

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

Механізм резистентності.

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

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

Базуючись на дослідженні фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведені нижче.

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

S чутливий;

R резистентний;

a - контрольні точки, не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією. Вони досліджувалися лише у мікроорганізмів, у яких не існує специфічної контрольної точки;

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

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

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень флуконазолу у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при його внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування флуконазолу при його пероральному застосуванні. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 0,5-1,5 години після прийому флуконазолу натщесерце. Концентрація флуконазолу у плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування флуконазолом при багаторазовому застосуванні 1 раз на добу. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на 2-й день лікування при застосуванні у 1-й день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл.

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

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні подібний до концентрації флуконазолу у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують плазмові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г,

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

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

Метаболізм.

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

Виведення.

Період напіввиведення із плазми крові ($t_{1/2}$) становить близько 30 годин. Більша частина флуконазолу виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий $t_{1/2}$ дає можливість разового застосування флуконазолу при вагінальному кандидозі, а також застосування флуконазолу 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю.

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) $t_{1/2}$ збільшується з 30 до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Застосування у період годування груддю.

Концентрації флуконазолу у плазмі крові і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали у процесі фармакокінетичного дослідження за участю 10 жінок у періоді лактації, які тимчасово або постійно припинили годувати своїх немовлят груддю. У материнському молоці флуконазол виявили у середній концентрації приблизно 98 % від тої, що відзначали у плазмі крові матері. Через 5,2 години після прийому дози середня C_{max} у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям з материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої C_{max} у молоці, що дорівнює 0,39 мг/кг/добу, становить приблизно 40 % від дози, рекомендованої новонародженим (віком < 2 тижнів), або 13 % від дози, рекомендованої немовлятам для лікування кандидозу слизових оболонок.

Застосування дітям.

Дані з фармакокінетики були оцінені у 113 дітей під час 5 досліджень: 2 дослідження одноразового 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 AUC становила близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній $t_{1/2}$ флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий $t_{1/2}$, що становив приблизно 24 години, спостерігався після одноразового застосування флуконазолу. Цей показник є співставним із $t_{1/2}$ флуконазолу після одноразового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при застосуванні першої дози становив 24 години (від 9 до 36 годин); середня маса тіла при народженні становила 900 г (від 750 до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній $t_{1/2}$ становив 74 години (44–185) в 1-й день, потім знизився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (27–68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173–385) в 1-й день, збільшилася до 490 (292–734) на 7-й день, потім знизилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у 1-й день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Фармакокінетичне дослідження проводили за участю 22 пацієнтів (віком від 65 років), які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 пацієнтів одночасно застосовували діуретики. $C_{\max}$ становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. Середня AUC становила $76,4 \pm 20,3$ мкг*год/мл. Середній $t_{1/2}$ – 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно з аналогічними у здорових добровольців молодшого віку. Одночасне застосування діуретиків не мало значного впливу на $C_{\max}$ та AUC. Також кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток флуконазолу, що екскретувався із сечею у незміненому вигляді (0–24 години, 22 %), та нирковий кліренс флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) у пацієнтів даної вікової групи були нижчими, ніж аналогічні показники у молодших добровольців. Тому зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку очевидно залежать від параметрів функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною.
- Кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною.

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

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до інших допоміжних речовин лікарського засобу.
- Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які приймають флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/на добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).
- Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4, наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів протипоказане.

Цизаприд.

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

Терфенадин.

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

Астемізол.

Одночасне застосування з флуконазолом може зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT, у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу пірует. Одночасне застосування цих засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пімозид та хінідин.

Одночасне застосування з флуконазолом може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричиняти подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу

пірует. Одночасне застосування цих засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин.

Одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу може призводити до збільшення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу пірует) та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Одночасне застосування цих засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів не рекомендується.

Галофантрин.

Одночасне застосування флуконазолу та галофантрину може призводити до підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Спричинене цим підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу пірует) та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати одночасного застосування цих засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності.

Аміодарон.

Одночасне застосування флуконазолу та аміодарону може призвести до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування цих засобів вимагає обережності, особливо у разі прийому високої дози флуконазолу (800 мг).

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

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

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

Рифампіцин.

Одночасне застосування з рифампіцином призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало $t_{1/2}$ флуконазолу на 20 %. У разі одночасного застосування цих засобів слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид.

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багаторазове застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу.

для пацієнтів, які одночасно приймають сечогінні засоби.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є помірним інгібітором цитохрому Р450 (СYP) ізоферменту 2С9 та 3А4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту СYP2С19. 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 СYP2С9, СYP2С19 та СYP3А4. Тому застосовувати такі засоби одночасно з флуконазолом слід з обережністю, при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим $t_{1/2}$ (див. розділ «Протипоказання»).

Альфентаніл.

Одночасне застосування альфентанілу (у дозі 20 мкг/кг) здоровим добровольцям призводило до двократного збільшення AUC_{10} флуконазолу (у дозі 400 мг) можливо, через інгібування СYP3А4. У разі одночасного застосування цих засобів може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Аброцитиніб.

Одночасне застосування з флуконазолом (інгібітор СYP2С19, 2С9, 3А4) підвищує експозицію активної частини аброцитинібу на 155 %. У разі одночасного застосування цих засобів слід зменшити дозу аброцитинібу відповідно до інструкції для медичного застосування.

Амітриптилін, нортриптилін.

Одночасне застосування з флуконазолом призводило до посилення дії амітриптиліну або нортриптиліну. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В.

Одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом дало такі результати: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм цих засобів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у процесі цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти.

Як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у

поєднанні з подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, ймовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. У разі одночасного застосування флуконазолу з кумариновими антикоагулянтами або інданедіоном слід ретельно контролювати протромбіновий час. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянтів.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаолоам.

Одночасне застосування з флуконазолом призводило до значного підвищення концентрації перорального мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасний прийом флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та $t_{1/2}$ мідазоламу у 3,7 та 2,2 рази відповідно. Одночасний прийом флуконазолу у дозі 200 мг/на добу та 0,25 мг триаолоаму перорально призводило до підвищення AUC та $t_{1/2}$ триаолоаму у 4,4 та 2,3 рази відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триаолоаму спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триаолоаму. У разі одночасного застосування флуконазолу з бензодіазепінами слід зменшити дозу бензодіазепінів встановити належний моніторинг за станом пацієнта.

Карбамазепін.

Одночасне застосування з флуконазолом пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в плазмі крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. У разі одночасного застосування цих засобів може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та ефектів.

Блокатори кальцієвих каналів.

Деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується ретельне спостереження щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб.

Одночасне застосування з флуконазолом (у дозі 200 мг на добу) підвищувало C_{max} та AUC целекоксибу (у дозі 200 мг) на 68 % та 134 % відповідно. У разі одночасного застосування цих засобів може бути необхідним зменшення дози целекоксибу в 2 рази.

Циклофосфамід.

Одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в плазмі крові. Ці засоби можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення плазмової концентрації білірубіну та креатиніну.

Фентаніл.

Повідомлялося про 1 летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж у дослідженні за участю здорових добровольців було

продemonстровано, що одночасне застосування з флуконазолом значно уповільнювало елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання. У разі одночасного застосування цих засобів слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Одночасне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються СYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються СYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих засобів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази в плазмі крові. У разі значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Івакафтор.

Одночасне застосування з флуконазолом підвищує експозицію івакафтору (підсилювача муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності) в 3 рази, а гідроксиметилівакафтору (M1) – у 1,9 раза. У разі одночасного застосування помірних інгібіторів СYP3A, таких як флуконазол і еритроміцин, з івакафтором рекомендується зниження його дози до 150 мг 1 раз на добу.

Ібритиніб.

Одночасне застосування з помірними інгібіторами СYP3A4, такими як флуконазол, підвищує концентрацію ібритинібу в плазмі крові та може підвищувати ризик токсичності. У разі неможливості уникнення такої комбінації, слід знизити дозу ібритинібу до 280 мг 1 раз на добу з метою продовження застосування інгібітору та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Олапариб.

Одночасне застосування з помірними інгібіторами СYP3A4, такими як флуконазол, збільшує плазмові концентрації олапарибу. Одночасне застосування цих засобів не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозою 200 мг 2 рази на добу.

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

Циклоспорин.

Одночасне застосування з флуконазолом значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному прийомі флуконазолу у дозі 200 мг на добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення AUC циклоспорину у 1,8 раза. Ці засоби можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус.

Хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, відомо, що флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в плазмі крові через пригнічення СYP3A4.

Сиролімус.

Одночасне застосування з флуконазолом підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, ймовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та P-глікопротеїном. Ці засоби можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та його ефектів.

Такролімус.

Одночасне застосування з флуконазолом може підвищувати концентрації такролімусу в плазмі крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. У разі одночасного застосування цих засобів дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від його концентрації.

Лозартан.

Одночасне застосування з флуконазолом пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-3174), що обумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Луразидон.

Одночасне застосування з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4) може підвищувати концентрацію луразидону в плазмі крові. У разі неможливості уникнення застосування такої комбінації слід зменшити дозу луразидону відповідно до інструкції для медичного застосування.

Метадон.

Одночасне застосування з флуконазолом може підвищувати концентрацію метадону в плазмі крові. У разі одночасного застосування цих засобів може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Одночасне застосування з флуконазолом підвищувало $C_{\max}$ та AUC флурбіпрофену на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) $C_{\max}$ та AUC фармакологічно активного ізомеру S-()-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену. Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол може підвищувати системну експозицію інших НПЗЗ, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). У разі одночасного застосування цих засобів слід проводити періодичне спостереження щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із НПЗЗ. Може бути потрібне коригування дози НПЗЗ.

Фенітоїн.

Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування

флуконазолу у дозі 200 мг та фенітоїну внутрішньовенно у дозі 250 мг призводить до підвищення AUC_{24} фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. У разі одночасного застосування цих засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові для уникнення розвитку його токсичної дії.

Преднізон.

Повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, ймовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. У разі тривалого одночасного застосування цих засобів слід проводити ретельне спостереження за пацієнтами, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин.

Одночасне застосування з флуконазолом підвищує концентрацію рифабутину в плазмі крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. У разі одночасного застосування цих засобів слід врахувати симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір.

Одночасне застосування з флуконазолом підвищує AUC та C_{max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. У разі одночасного застосування цих засобів може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини.

Одночасне застосування з флуконазолом пролонгує $t_{1/2}$ пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини.

Теофілін.

У плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії препаратів застосування флуконазолу в дозі 200 мг протягом 14 діб призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну в плазмі крові на 18 %. У разі одночасного застосування цих засобів за пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід проводити спостереження щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб.

Вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад, флуконазол). У разі одночасного застосування з такими засобами рекомендується зменшити

дозу тофацитинібу до 5 мг 1 раз на добу.

Толваптан.

Одночасне застосування з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4) значно збільшує (200% AUC; 80% $C_{\max}$) експозицію толваптану (субстрату CYP3A4), та, відповідно, зростає ризик виникнення таких побічних реакцій як посилення діурезу, зневоднення і гостра ниркова недостатність. У разі одночасного застосування цих засобів, доза толваптану повинна бути зменшена відповідно до його інструкції для медичного застосування, а за пацієнтом потрібно спостерігати щодо появи побічних реакцій.

Алкалоїди барвінку.

Хоча відповідних досліджень не проводили, флуконазол, ймовірно через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А.

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

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4).

Одночасне пероральне застосування вориконазолу (в дозі 400 мг кожні 12 годин протягом 1 доби, потім у дозі 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 доби) та флуконазолу (в дозі 400 мг у 1-у добу, потім у дозі 200 мг кожні 24 години протягом 4 діб) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення $C_{\max}$ та AUC_t 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. У разі застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних реакцій, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин.

Одночасне застосування з флуконазолом підвищує $C_{\max}$ та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. $t_{1/2}$ зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. У разі одночасного застосування цих засобів слід проводити спостереження щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин.

При одночасному пероральному одноразовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу у 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 спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептиву.

Особливості застосування.

*Застосування при інфекціях, спричинених видами *Candida*.*

Дослідження показали збільшення поширеності інфекцій, спричинених видами *Candida*, іншими ніж *C. albicans*. Вони часто нечутливі (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або мають знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Для лікування таких інфекцій слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби. При призначенні флуконазолу слід брати до уваги поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Застосування при дерматофітії.

Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому лікарський засіб не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

Застосування при криптококозі.

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

Застосування при глибоких ендемічних мікозах.

Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракокцидіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму лікарського засобу для лікування таких захворювань немає.

Вплив на нирки.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ризик недостатності надниркових залоз.

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

Вплив на печінку.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції печінки. 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, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування лікарського засобу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

Вплив на серцево-судинну систему.

Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (I_{kr}). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад, аміодарону) може посилюватися в результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося 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 прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу пірует.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з галофантрином.

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»).

Ризик дерматологічних реакцій.

Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексfolіативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакцію лікарських засобів з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром). Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибовою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування лікарського засобу слід припинити. Якщо у пацієнта з

інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування лікарського засобу слід припинити.

Ризик гіперчутливості.

Під час застосування флуконазолу у рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Взаємодія з ферментами цитохрому P450.

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

Взаємодія з терфенадином.

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

Особливі застереження щодо допоміжних речовин.

Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб також містить азорубін (E 122) та діамантовий чорний BN (E 151), що можуть спричиняти алергічні реакції.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані кількох сотень вагітних жінок, котрі отримали сукупну дозу флуконазолу ≤ 150 мг протягом I триместру, не свідчать про підвищення ризику вад розвитку плоду. Обсерваційне когортне дослідження показало невелике підвищення ризику вад опорно-рухового апарату (приблизно 1 додатковий випадок на 1000 жінок) при застосуванні флуконазолу у сукупній дозі ≤ 450 мг протягом I триместру вагітності, порівняно з жінками, які отримували препарати місцевих азолів, і приблизно 4 додаткові випадки на 1000 жінок – при застосуванні

флуконазолу у кумулятивній дозі > 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ від 1,05 до 1,58) для пероральної дози флуконазолу 150 мг та 1,98 (95% ДІ від 1,23 до 3,17) для дози флуконазолу понад 450 мг.

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

Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечопроменевий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг на добу) протягом принаймні 3-х або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Після застосування одноразової дози або припинення курсу лікування перед настанням вагітності рекомендується період виведення тривалістю приблизно 1 тиждень (що відповідає 5–6 періодам напіввиведення) (див. розділ «Фармакокінетика»).

У період вагітності не слід застосовувати лікарський засіб у звичайних дозах та для короткотривалих курсів лікування, за винятком крайньої необхідності. Також не слід застосовувати лікарський засіб у високих дозах та/або для тривалих курсів лікування, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю.

Період 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 лікарського засобу, що становить 150 мг. Годування груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні лікарського засобу або при застосуванні високих доз. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у лікарському засобі і будь-які потенційні побічні реакції флуконазолу або основного захворювання матері для дитини, яку годують груддю.

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 слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом (див. розділ «Побічні реакції») під час застосування лікарського засобу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Капсули слід ковтати цілими. Прийом лікарського засобу не залежить від вживання їжі.

Дорослі.

Лікарський засіб слід застосовувати перорально у дозі 150 мг одноразово.

Пацієнти літнього віку.

При відсутності ознак порушення функції нирок для лікування цієї категорії пацієнтів застосовують звичайну дозу для дорослих.

Порушення функції нирок.

Флуконазол виводиться в основному із сечею у незміненому вигляді. При разовому застосуванні лікарського засобу коригувати дозу цій категорії пацієнтів не потрібно.

Порушення функції печінки.

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

Діти.

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

Передозування.

Отримано повідомлення про передозування флуконазолом, одночасно повідомлялося про галюцинації та параноїдальну поведінку.

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

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

Побічні реакції.

Найчастіше (> 1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній

порожнині, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази крові, висипання.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто – анемія; рідко – агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи:

рідко – анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування:

нечасто – зниження апетиту; рідко – гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

З боку психіки:

нечасто – безсоння, сонливість.

З боку нервової системи:

часто – головний біль; нечасто – судоми, парестезія, запаморочення, порушення смаку; рідко – тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

нечасто – вертиго.

З боку серця:

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

З боку травного тракту:

часто – біль у черевній порожнині, нудота, діарея, блювання; нечасто – запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну (див.

розділ «Особливості застосування»); рідко – печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатит, гепатоцелюлярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини:

часто – висипання (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, свербіж, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

нечасто – міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

нечасто – підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти.

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у процесі клінічних досліджень за участю дітей порівнянні з такими у дорослих.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

1 капсула тверда у блістері; по 1 або 2 блістера у картонній коробці.

Категорія відпуску.

Капсули № 1 – без рецепта. Капсули № 2 – за рецептом.

Виробник.

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л./

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

м. Отопень, вул. Ероїлор № 1А, 075100, округ Ілфов, Румунія/

Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov, Romania.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.