

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

## ФЛЮЗАК (FLUZAC)

### Склад:

діюча речовина: fluconazole;

1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію лаурилсульфат, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), тальк, барвник Понсо 4R (Е 124).

### Лікарська форма. Таблетки.

Плоскі, круглі таблетки рожевого кольору з вкрапленнями, зі скошеними краями, з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого.

### Назва і місцезнаходження виробника.

ФДС Лімітед.

Л-56/57, Фейз II-Д, Верна Індастріал Істейт, Верна, Салсет, Гоа– 403 722, Індія.

### Фармакотерапевтична група.

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

Флюзак – протигрибковий засіб класу триазольних сполук. Флуконазол чинить виражену протигрибкову дію, специфічно блокує синтез грибкових стеролів. Має специфічну дію на грибкові ферменти, залежні від цитохрому Р450. Активний щодо різних штамів *Candida spp.* (включаючи вісцеральний кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (включаючи внутрішньочерепні інфекції), *Microsporum spp.* і *Trichophytum*. Флуконазол активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції), *Hystoplasma capsulatum*.

Після прийому внутрішньо добре всмоктується у травному тракті. Прийом їжі на всмоктування флуконазолу не впливає. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 0,5-1,5 години після прийому внутрішньо. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 30 годин, що дозволяє застосовувати препарат 1 раз на добу при проведенні курсу лікування флуконазолом і забезпечує терапевтичний ефект при вагінальному кандидозі після одноразового прийому препарату. Концентрація активної речовини у плазмі крові прямо пропорційна прийнятій дозі. З білками крові зв'язується 11-12 % флуконазолу.

При щоденному одноразовому прийомі флуконазолу протягом 4-5 дб стабільна концентрація в плазмі крові досягається у 90 % пацієнтів. При введенні у 1-й день лікування ударної (двічі на добу) дози вищевказаний ефект досягається до 2-го дня лікування.

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. У спинномозковій рідині концентрація флуконазолу досягає 80 % від рівня його концентрації у плазмі крові.

З організму флуконазол виводиться з сечею, причому 80 % – у незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу прямо пропорційний кліренсу креатиніну.

### Показання для застосування.

Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною.

Кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною.

### Протипоказання.

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

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

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

### **Належні заходи безпеки при застосуванні.**

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

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

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

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

*Гепатобіліарна система.* Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із важкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

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

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

*Серцево-судинна система.* Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються із подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Флюзак. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із важкими 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.

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

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

*Дерматологічні реакції.* Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфолюативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибовою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибовою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

*Гіперчутливість.* У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.

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

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

**Допоміжні речовини.** Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати його.

### **Особливі застереження.**

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

Дані, отримані при разовому або повторному застосуванні флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брадифренію, дисплазію вухної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400-800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Застосування препарату у період вагітності можливе лише у випадку, якщо користь від застосування перевищує можливий ризик.

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

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації, ніж у плазмі крові. Годування груддю слід припинити на період лікування препаратом.

Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні його у високих дозах.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування препарату Флюзак. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

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

### **Спосіб застосування та дози.**

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

#### ***Дорослі.***

Препарат застосовують перорально у дозі 150 мг одноразово.

#### ***Пацієнти літнього віку.***

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

#### ***Порушення функцій нирок.***

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

#### ***Порушення функцій печінки.***

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

**Передозування.** Отримано повідомлення про передозування флуконазолом; одночасно повідомлялося про галюцинації та параноїдальну поведінку.

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

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

**Побічні ефекти.** Найчастішими побічними реакціями (> 1/10) є головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

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

<b>Класи систем органів</b>	<b>Побічні реакції</b>
<i>Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Анемія
Рідко	Агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	
Рідко	Анафілаксія
<i>Метаболічні та аліментарні розлади</i>	
Нечасто	Зниження апетиту
Рідко	Гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія
<i>Психічні порушення</i>	
Нечасто	Безсоння, сонливість
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	
Часто	Головний біль
Нечасто	Судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку
Рідко	Тремор
<i>Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	
Нечасто	Вертиго
<i>Розлади з боку серця</i>	
Рідко	Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT
<i>Розлади з боку травного тракту</i>	
Часто	Біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання
Нечасто	Запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті
<i>Гепатобіліарні розлади</i>	
Часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази
Нечасто	Холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну
Рідко	Печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини</i>	
Часто	Висипання
Нечасто	Свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення
Рідко	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція
<i>Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	
Нечасто	Міалгія
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Нечасто	Підвищена стомлюваність, нездужання, астенія, гарячка

*Діти.* Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень за участю дітей співставні з такими у дорослих.

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

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

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

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

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

*Пімозид та хінідин*: сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

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

*Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.*

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

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

*Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.*

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

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

*Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.*

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

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

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

*Амфотерицин В:* одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом 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 *A. fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

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

*Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триазолам:* призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

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

*Карбамазепін:* флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричинює 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, ісрадіпін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

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

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

*Фентаніл:* повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні за участю 12 здорових добровольців було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

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

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

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

*Еверолімус:* хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

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

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

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

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

*Нестероїдні протизапальні препарати:* при одночасному застосуванні з флуконазолом  $C_{max}$  та АUC 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 АUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, 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 АUC<sub>24</sub> фенітоїну на 75 % та  $C_{min}$  на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

*Преднізон:* повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, 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 АUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

*Саквінавір:* флуконазол підвищує АUC та  $C_{max}$  саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

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

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

*Алкалоїди барвінку:* хоча відповідних досліджень не проводили, флуконазол, ймовірно, через інгібування СYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкрестину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

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

*Вориконазол (інгібітор СYP2C9 та СYP3A4):* одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення  $C_{max}$  та  $AUC_T$  вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Не відомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

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

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

*Пероральні контрацептиви:* проводилися 2 фармакокінетичні дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептиву. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення  $AUC$  етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептиву.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки по 150 мг: по 1 таблетці у блістері, 1 блістер у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.