«УТВЕРЖДЕНО»
Фармакологический комитет
Государственного учреждения
«Центр безопасности фармацевтической
продукции» Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан
«14» 08 2026 г. № 14

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФУЦИС®

Торговое название препарата: Фуцис®
Действующее вещество (МНН): флуконазол
Лекарственная форма: таблетки
Состав:
Каждая таблетка содержит:
активное вещество: флуконазол 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (PH102), лактозы моногидрат, повидон К-30, изопропиловый спирт, очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмалгликолят (Тип А), натрия кроскармеллоза.
Описание: белые, круглые, плоские со скошенными краями таблетки, с линией разлома на одной стороне.
Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные препараты системного действия. Противогрибковые препараты системного действия. Противогрибковые препараты системного действия Производные триазола. Флуконазол.
Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Флуконазол является высокоселективным ингибитором фермента ланостерол 14-α-деметилазы цитохрома грибка P_{450}. Этот фермент преобразует ланостерол в эргостерол. Последующая потеря нормальных стеролов коррелирует с накоплением 14-α-метилстеролов в грибках, что и проявляется фунгистатической активностью флуконазола. Деметилирование клеток млекопитающих гораздо менее чувствительно к ингибированию флуконазолом.
Резистентность
Хорошо известна возможность развития резистентности к флуконазолу. Грибковые изоляты, демонстрирующие сниженную чувствительность к другим азолам, также могут демонстрировать пониженную восприимчивость к флуконазолу. Частота развития лекарственной устойчивости для различных грибов, в отношении которых показан этот препарат, неизвестна.
Резистентность к флуконазолу может возникнуть из-за изменения качества или количества целевого фермента (ланостерол 14-α-деметилазы), снижения доступа к мишени препарата или некоторой комбинации этих механизмов.
Точечные мутации в гене (ERG11), кодирующем целевой фермент, приводят к изменению мишени с пониженным сродством к азолам. Сверхэкспрессия ERG11 приводит к образованию высоких концентраций целевого фермента, что создает необходимость в более высоких внутриклеточных концентрациях препарата для ингибирования всех молекул фермента в клетке.
Второй основной механизм лекарственной устойчивости включает активный отток флуконазола из клетки посредством активации двух типов транспортеров множественного оттока лекарственных средств: основных посредников (кодируемых генами MDR) и суперсемейства АТФ-связывающих кассет (кодируемых генами CDR). Повышение

регуляции гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, тогда как повышение регуляции генов CDR может привести к резистентности к нескольким азолам.
Устойчивость у *Candida glabrata* обычно включает повышение регуляции генов CDR, что приводит к резистентности к нескольким азолам. Для изолята, у которого минимальная ингибирующая концентрация (МИК) относится к категории промежуточной (от 16 до 32 мкг/мл), рекомендуется самая высокая доза флуконазола.
Антимикробная активность
Было показано, что флуконазол активен против большинства изолятов следующих микроорганизмов как *in vitro*, так и при клинических инфекциях.
Candida albicans
Candida glabrata (многие изоляты имеют промежуточную чувствительность)
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Cryptococcus neoformans
Следующие данные *in vitro* доступны, но их клиническое значение неизвестно. По крайней мере 90% из следующих грибов демонстрируют *in vitro* МИК, меньшую или равную точке чувствительности для флуконазола против изолятов аналогичного рода или группы организмов. Однако эффективность флуконазола при лечении клинических инфекций, вызванных этими грибами, не была установлена в адекватных и хорошо контролируемых клинических исследованиях.
Candida dubliniensis
Candida guilliermondii
Candida kefyr
Candida lusitaniae
Candida krusei следует считать устойчивым к флуконазолу. Устойчивость *C. krusei*, по-видимому, обусловлена снижением чувствительности целевого фермента к ингибированию агентом.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства (ФК) флуконазола схожи после внутривенного или перорального введения. У здоровых добровольцев биодоступность перорально применяемого флуконазола составляет более 90% по сравнению с внутривенным введением. Биоэквивалентность была установлена между таблеткой 100 мг и обеими концентрациями суспензии при введении в виде однократной дозы 200 мг.
После перорального приёма пиковые концентрации в плазме (C_{max}) у здоровых добровольцев натощак достигаются между 1 и 2 часами с конечным периодом полувыведения из плазмы приблизительно 30 часов (диапазон: от 20 до 50 часов).
Устойчивые концентрации достигаются в течение 5–10 дней после пероральных доз от 50 до 400 мг один раз в день. Введение ударной дозы (в первый день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, приводит к концентрациям в плазме, близким к равновесным, на второй день. Кажущийся объем распределения флуконазола приближается к общему объему воды в организме. Связывание с белками плазмы низкое (от 11 до 12%). После однократного или многократного приема внутрь в течение 14 дней флуконазол проникает во все исследуемые жидкости организма (см. таблицу ниже). У здоровых добровольцев концентрации флуконазола в слюне были равны или немного превышали концентрации в плазме независимо от дозы, пути или продолжительности приема. У пациентов с бронхоэктазами концентрации флуконазола в мокроте после однократного приема внутрь 150 мг были равны концентрациям в плазме как через 4, так и через 24 часа после приема. У пациентов с грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляют приблизительно 80% от соответствующих концентраций в плазме.

Однократная пероральная доза флуконазола 150 мг, введенная 27 пациентам, проникает в ткань влагалища, в результате чего соотношение ткань: плазма варьирует от 0,94 до 1,14 в течение первых 48 часов после приема. Однократная пероральная доза флуконазола 150 мг, введенная 14 пациенткам, проникает в вагинальную жидкость, в результате чего соотношение жидкость: плазма составляет от 0,36 до 0,71 в течение первых 72 часов после приема дозы.

Данные C_{max} и AUC, полученные в ходе исследования влияния пищи на терапию, включавшего прием таблеток ФУЦИС® (флуконазола) здоровыми добровольцами натощак и с жирной пищей, показали, что воздействие препарата не зависит от пищи. Поэтому ФУЦИС® можно принимать независимо от приема пищи.

Ткань или жидкость	**Соотношение концентрации флуконазола в ткани (жидкости) / плазме***
Спинномозговая жидкость†	0.5–0.9
Слюна	1
Мокрота	1
Жидкость волдыря	1
Моча	10
Неповреждённая кожа	10
Ногти	1
Жидкость волдыря	2
Ткани влагалища	1
Жидкость влагалища	0.4–0.7

* Относительно концентраций в плазме у лиц с нормальной функцией почек.

† Независимо от степени воспаления мозговых оболочек.

Средний клиренс у взрослых составляет 0,23 (17%) мл/мин/кг. У здоровых добровольцев флуконазол выводится в основном почками, при этом примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Около 11% дозы выводится с мочой в виде метаболитов.

Фармакокинетика флуконазола заметно зависит от снижения функции почек. Существует обратная зависимость между периодом полувыведения и клиренсом креатинина. Дозу препарата ФУЦИС® может потребоваться уменьшить у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.2 Способ применения и дозы»). 3-часовой сеанс гемодиализа снижает концентрацию в плазме примерно на 50%.

Пациенты детского возраста

Имеются ограниченные данные у пациентов в возрасте от 61 дня до менее 9 месяцев.

У пациентов детского возраста (недоношенные; гестационный возраст от 26 до 29 недель и постнатальный возраст от рождения до 1 дня) средний (%cv) клиренс в течение 36 часов

после рождения составил 0,180 (35%, N=7) мл/мин/кг, который увеличивался со временем до среднего значения 0,218 (31%, N=9) мл/мин/кг через 6 дней и 0,333 (56%, N=4) мл/мин/кг через 12 дней. Аналогично, период полувыведения составил 73.6 часа, который уменьшался со временем до среднего значения 53.2 часа через 6 дней и 46.6 часа через 12 дней. В исследовании 13 пациентов детского возраста (недоношенные и доношенные дети со средним гестационным возрастом 37 недель, диапазоном GA от 24 до 39 недель; средним постнатальным возрастом [PNA] 19 дней, диапазоном PNA: от 5 до 262 дней) 12 младенцев получили ударную дозу 25 мг/кг, и 9/12 (75%) достигли AUC0-24 >400 мг*ч/л в течение первых 24 часов. Популяционная фармакокинетическая модель с использованием данных 55 пациентов детского возраста (GA от 23 до 40 недель, PNA от 1 до 88 дней) показала, что ударная доза 25 мг/кг необходима для достижения целевой AUC >400 мг*ч/л в течение 24 часов после начала терапии у пациентов детского возраста младше 3 месяцев. Поддерживающая доза 9 мг/кг в день должна использоваться у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 30 недель, и 12 мг/кг в день у детей с гестационным возрастом, равным или превышающим 30 недель (см. раздел 4.2 Способ применения и дозы»).

Популяционная фармакокинетическая модель с использованием данных 21 ребенка в возрасте от рождения до 17 лет, которым проводилась поддержка экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), и 19 детей без ЭКМО в возрасте от рождения до 2 лет показала, что клиренс был связан с сывороточным креатинином, в то время как более высокий объем распределения был связан с наличием поддержки ЭКМО. Медианный объем распределения составил 1,3 л/кг у детей с ЭКМО и 0,9 л/кг у тех, кто не использовал ЭКМО. Моделирование показало, что для достижения целевого значения AUC0-24 >400 мг*ч/л в течение первых 24 часов у детей, находящихся на ЭКМО, необходима ударная доза 35 мг/кг (см. раздел 4.2 «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетическое исследование было проведено с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших однократную пероральную дозу флуконазола 50 мг. Десять из этих пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} составила 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема дозы. Среднее значение AUC составило 76,4 ± 20,3 мкг*ч/мл, а средний конечный период полувыведения составил 46,2 часа. Эти значения фармакокинетических параметров выше, чем аналогичные значения, полученные для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Совместный прием диуретиков не оказал существенного влияния на AUC или C_{max}. Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент препарата, восстановленного неизмененным в моче (от 0 до 24 часов, 22%), и оценки почечного клиренса флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых людей были в целом ниже, чем у молодых добровольцев. Таким образом, изменение распределения флуконазола у пожилых людей, по-видимому, связано со сниженной функцией почек, характерной для этой группы. График конечного периода полувыведения каждого субъекта в сравнении с клиренсом креатинина по сравнению с прогнозируемой кривой периода полувыведения - клиренс креатинина, полученной от здоровых субъектов и субъектов с различной степенью почечной недостаточности, показал, что 21 из 22 субъектов попали в 95% доверительный интервал прогнозируемых кривых периода полувыведения - клиренс креатинина. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что более высокие значения фармакокинетических параметров, наблюдаемых у пожилых людей по сравнению с нормальными молодыми добровольцами мужского пола, обусловлены снижением функции почек, которое ожидается у пожилых людей.

Показания к применению

ФУЦИС® (флуконазол) показан для лечения:

1.Вагинального кандидоза (вагинальных дрожжевых инфекций, вызванных *Candida*).

2.Ротоглоточного и эзофагеального кандидоза. В открытых несравнительных исследованиях относительно небольшого числа пациентов ФУЦИС® также был эффективен для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Candida*, перитонита и системных инфекций, вызванных Candida, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и пневмонию.
3.Криптококковый менингит. Перед назначением препарата ФУЦИС® (флуконазол) пациентам с криптококковым менингитом ассоциированном со СПИДом, пожалуйста, ознакомьтесь с разделом КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследования, сравнивающие ФУЦИС® с амфотерицином В у пациентов, не инфицированных ВИЧ, не проводились.
Профилактика
ФУЦИС® также показан для снижения частоты кандидоза у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, которые получают цитотоксическую химиотерапию и/или лучевую терапию.
Образцы для грибковой культуры и других соответствующих лабораторных исследований (серология, гистопатология) следует получить до начала терапии, чтобы изолировать и идентифицировать возбудителей. Терапия может быть начата до того, как станут известны результаты культур и других лабораторных исследований; однако, как только эти результаты станут известны, противогрибковая терапия должна быть соответствующим образом скорректирована.
Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему использованию противогрибковых препаратов.

Способ применения и дозы
Дозировка и способ применения у взрослых
Однократная доза
Вагинальный кандидоз
Рекомендуемая дозировка препарата ФУЦИС® при вагинальном кандидозе составляет 150 мг в виде однократной пероральной дозы.
Многократная доза
ПОСКОЛЬКУ ПЕРОРАЛЬНАЯ АБСОРБЦИЯ ПРОИСХОДИТ БЫСТРО И ПОЧТИ ПОЛНОСТЬЮ, СУТОЧНАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА ФУЦИС® (ФЛУКОНАЗОЛА). ОДИНАКОВА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО (ТАБЛЕТКИ И СУСПЕНЗИЯ) И ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ. Как правило, в первый день терапии рекомендуется ударная доза, равная двойной суточной дозе, чтобы на второй день терапии достичь концентрации в плазме, близкой к равновесной.
Суточная доза препарата ФУЦИС® для лечения инфекций, отличных от вагинального кандидоза, должна основываться на возбудителе инфекции и реакции пациента на терапию. Лечение следует продолжать до тех пор, пока клинические параметры или лабораторные тесты не покажут, что активная грибковая инфекция утихла. Недостаточный период лечения может привести к рецидиву активной инфекции. Пациентам со СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно требуется поддерживающая терапия для предотвращения рецидива.
Орофарингеальный кандидоз
Рекомендуемая дозировка препарата ФУЦИС® при орофарингеальном кандидозе составляет 200 мг в первый день, затем 100 мг один раз в день. Клинические проявления орофарингеального кандидоза обычно проходят в течение нескольких дней, но лечение следует продолжать не менее 2 недель, чтобы снизить вероятность рецидива.
Эзофагеальный кандидоз
Рекомендуемая дозировка препарата ФУЦИС® при эзофагеальном кандидозе составляет 200 мг в первый день, затем 100 мг один раз в день. Могут использоваться дозы до 400 мг/день на основе врачебной оценки реакции пациента на терапию. Пациентов с

эзофагеальным кандидозом следует лечить в течение как минимум трех недель и не менее двух недель после исчезновения симптомов.

Системные инфекции Candida

Для системных инфекций *Candida*, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и пневмонию, оптимальная терапевтическая дозировка и продолжительность терапии не установлены. В открытых несравнительных исследованиях небольшого числа пациентов использовались дозы до 400 мг в день.

Инфекции мочевыводящих путей и перитонит

Для лечения кандидозных инфекций мочевыводящих путей и перитонита в открытых несравнительных исследованиях небольшого числа пациентов использовались суточные дозы от 50 до 200 мг.

Криптококковый менингит

Рекомендуемая доза для лечения острого криптококкового менингита составляет 400 мг в первый день, затем 200 мг один раз в день. Доза 400 мг один раз в день может использоваться на основе врачебной оценки реакции пациента на терапию. Рекомендуемая продолжительность лечения для начальной терапии криптококкового менингита составляет 10–12 недель после того, как спинномозговая жидкость становится отрицательной по культуре. Рекомендуемая доза препарата ФУЦИС® для подавления рецидива криптококкового менингита у пациентов со СПИДом составляет 200 мг один раз в день.

Профилактика у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга

Рекомендуемая суточная доза препарата ФУЦИС® для профилактики кандидоза у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, составляет 400 мг один раз в день. Пациентам, у которых ожидается тяжелая гранулоцитопения (менее 500 нейтрофилов/мм^3), следует начать профилактику препаратом ФУЦИС® за несколько дней до предполагаемого начала нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как количество нейтрофилов увеличится выше 1000 клеток/мм^3.

Дозировка и способ применения у детей

Кандидоз ротоглотки

Рекомендуемая дозировка препарата ФУЦИС® для лечения кандидоза ротоглотки у детей в возрасте от 6 месяцев и старше составляет 6 мг/кг в первый день, затем 3 мг/кг один раз в день. Лечение следует проводить в течение как минимум 2 недель, чтобы снизить вероятность рецидива.

Кандидоз пищевода

Для лечения кандидоза пищевода рекомендуемая дозировка препарата ФУЦИС® у детей в возрасте от 6 месяцев и старше составляет 6 мг/кг в первый день, затем 3 мг/кг один раз в день. Могут использоваться дозы до 12 мг/кг/день на основе врачебной оценки реакции пациента на терапию. Пациенты с кандидозом пищевода должны лечиться в течение как минимум трех недель и как минимум 2 недель после исчезновения симптомов.

Системные инфекции Candida

Следующие режимы дозирования, указанные в Таблице 2, рекомендуются для детей для достижения системного воздействия, аналогичного взрослым, при лечении системных инфекций *Candida*, т. е. для поддержания AUC0-24 в диапазоне 400–800 мг*ч/л.

Таблица 2: Рекомендуемые режимы дозирования для лечения системных инфекций кандидоза у детей

Возраст пациента	**Режим дозирования**
3 месяца и старше	Ударная доза составляет 25 мг/кг в первый день (не более 800 мг), затем 12 мг/кг один раз в день (не более 400 мг).

От рождения до 3 месяцев постнатального возраста и гестационный возраст 30 недель и более	25 мг/кг в первый день, затем 12 мг/кг один раз в день
От рождения до 3 месяцев постнатального возраста и гестационный возраст менее 30 недель	25 мг/кг в первый день, затем 9 мг/кг один раз в день

Пациенты с системным кандидозом должны лечиться в течение как минимум 3 недель и как минимум 2 недель после исчезновения симптомов.

Дозировка у детей на ЭКМО

Рекомендуемая доза препарата ФУЦИС® у детей в возрасте от 3 месяцев и старше на ЭКМО составляет 35 мг/кг в первый день (не более 800 мг), затем 12 мг/кг один раз в день (не более 400 мг).

Для пациентов от рождения до 3 месяцев постнатального возраста и гестационного возраста менее 30 недель рекомендуется ударная доза 35 мг/кг в первый день, затем 9 мг/кг один раз в день. Для пациентов от рождения до 3 месяцев постнатального возраста и гестационного возраста 30 недель и старше рекомендуется ударная доза 35 мг/кг в первый день, затем 12 мг/кг один раз в день.

Криптококковый менингит

Для лечения острого криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 12 мг/кг в первый день, затем 6 мг/кг один раз в день. Доза 12 мг/кг один раз в день может быть использована на основе врачебной оценки реакции пациента на терапию. Рекомендуемая продолжительность лечения для начальной терапии криптококкового менингита составляет 10–12 недель после того, как спинномозговая жидкость становится отрицательной по культуре. Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей со СПИДом рекомендуемая доза препарата ФУЦИС® составляет 6 мг/кг один раз в день.

Дозировка у пациентов с нарушением функции почек

Флуконазол выводится в основном почками в неизмененном виде. Нет необходимости корректировать терапию однократной дозой при вагинальном кандидозе из-за нарушения функции почек. Пациентам с нарушенной функцией почек, которым будут назначены многократные дозы ФУЦИС®, следует назначить начальную ударную дозу от 50 мг до 400 мг. После ударной дозы суточная доза (по показаниям) должна рассчитываться на основе следующего резюме:

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Рекомендуемая доза (%)**
>50	100
≤50 (без диализа)	50
Гемодиализ	100% после каждого гемодиализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа; в дни без диализа пациенты должны получать уменьшенную дозу в соответствии с их клиренсом креатинина.

Это предлагаемые корректировки дозы, основанные на фармакокинетике после приема нескольких доз. Дальнейшая корректировка может потребоваться в зависимости от клинического состояния.

Когда сывороточный креатинин является единственным доступным показателем функции почек, для оценки клиренса креатинина у взрослых следует использовать следующую формулу (основанную на поле, весе и возрасте пациента):

Мужчины:	Вес (кг) × (140 – возраст)
	72 × сывороточный креатинин (мг/100 мл)
Женщины:	0.85 × выше значения

Хотя фармакокинетика флуконазола не изучалась у детей с почечной недостаточностью, снижение дозировки у детей с почечной недостаточностью должно быть таким же, как и у взрослых. Для оценки клиренса креатинина у детей можно использовать следующую формулу:

K ×	линейная длина или высота (см)
	Креатинин сыворотки (мг/100 мл)

(Где K=0,55 для детей старше 1 года и 0,45 для младенцев.)

Способ применения

Препарат ФУЦИС® принимают перорально. Препарат ФУЦИС® можно принимать независимо от приема пищи.

Побочные действия

Препарат ФУЦИС® обычно хорошо переносится.

У некоторых пациентов, особенно с серьезными фоновыми заболеваниями, такими как СПИД и рак, наблюдались изменения в результатах функциональных тестов почек и крови, а также печеночные нарушения во время лечения флуконазолом и сравнительными препаратами, но клиническое значение и связь с лечением неясны.

Постмаркетинговый опыт

Кроме того, в течение постмаркетингового опыта наблюдались следующие нежелательные явления.

Нарушения со стороны иммунной системы: в редких случаях сообщалось об анафилаксии (включая ангионевротический отек, отек лица и зуд).

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения, утомляемость, лихорадка, недомогание.

Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт».

Нарушения со стороны нервной системы: судороги, головокружение.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны метаболизма: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Желудочно-кишечные нарушения: холестаз, сухость во рту, гепатоцеллюлярное повреждение, диспепсия, рвота.

Нарушения со стороны органов чувств: извращение вкуса.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия.

Нарушения со стороны нервной системы: бессонница, парестезия, сонливость, тремор, вертиго.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь, включая фиксированную лекарственную сыпь, повышенное потоотделение, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с

эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел «Особые указания»), алопеция.

Побочные реакции у пациентов детского возраста

Характер и частота побочных эффектов и отклонений лабораторных показателей, зарегистрированных в ходе клинических испытаний у детей, сопоставимы с таковыми у взрослых.

Противопоказания

ФУЦИС® (флуконазол) противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к флуконазолу или к любому из его вспомогательных веществ в составе. Нет информации о перекрестной гиперчувствительности между флуконазолом и другими азольными противогрибковыми средствами. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ФУЦИС® пациентам с повышенной чувствительностью к другим азолам. Совместный прием других препаратов, которые, как известно, удлиняют интервал QT и метаболизируются посредством фермента CYP3A4, таких как эритромицин, пимозид и хинидин, противопоказан пациентам, принимающим флуконазол.

Лекарственные взаимодействия

Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором CYP2C19. Пациенты, получающие лечение препаратом ФУЦИС®, которые также одновременно применяют препарат с узким терапевтическим окном, метаболизирующимся посредством CYP2C9 и CYP3A4, должны наблюдаться на предмет побочных реакций, связанных с одновременно принимаемыми препаратами. В дополнение к наблюдаемым/задокументированным взаимодействиям, указанным ниже, существует риск повышения концентрации в плазме других соединений, метаболизирующихся посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, принимаемых совместно с флуконазолом. Поэтому следует проявлять осторожность при использовании этих комбинаций, а за пациентами следует тщательно наблюдать. Ингибирующий эффект флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 дней после прекращения лечения из-за длительного периода полувыведения флуконазола. Наблюдались клинически или потенциально значимые лекарственные взаимодействия между препаратом ФУЦИС® и следующими агентами/классами, которые более подробно описаны ниже:

Аброцитиниб

Исследования лекарственного взаимодействия показывают, что при совместном приеме с флуконазолом (сильный ингибитор CYP2C19; умеренный ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) системное воздействие аброцитиниба и его активных метаболитов увеличивалось. Избегайте одновременного применения аброцитиниба с препаратом ФУЦИС®. Дополнительные сведения см. в информации по назначению аброцитиниба.

Альфентанил

Исследование наблюдало снижение клиренса и объема распределения, а также удлинение t½ альфентанила после сопутствующего лечения флуконазолом. Возможный механизм действия — ингибирование CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться корректировка дозировки альфентанила.

Амиодарон

Одновременное применение флуконазола с амиодароном может увеличить удлинение интервала QT. Следует соблюдать осторожность, если необходимо одновременное применение флуконазола и амиодарона, особенно с высокими дозами флуконазола (800 мг).

Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Содержание 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. Дозировку амитриптилина/нортриптилина следует скорректировать, если необходимо.

Амфотерицин В

Одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным интактным и иммуносупрессированным мышам показало следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в этих исследованиях, неизвестна.

Азитромицин

Открытое рандомизированное трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев оценило влияние однократной пероральной дозы азитромицина 1200 мг на фармакокинетику флуконазола 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Не было никакого значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Блокаторы кальциевых каналов

Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются CYP3A4. Флуконазол может увеличивать системное воздействие антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется частый мониторинг побочных эффектов.

Карбамазепин

Флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина, и было отмечено увеличение сывороточного карбамазепина на 30%. Существует риск развития токсичности карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозировки карбамазепина в зависимости от измерений концентрации/эффекта.

Целекоксиб

Во время сопутствующего лечения флуконазолом (200 мг в день) и целекоксибом (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба увеличились на 68% и 134% соответственно. При сочетании с флуконазолом может потребоваться половина дозы целекоксиба.

Антикоагулянты кумаринового ряда

Протромбиновое время может быть увеличено у пациентов, принимающих одновременно ФУЦИС® и антикоагулянты кумаринового ряда. В постмаркетинговом опыте, как и в случае с другими азольными противогрибковыми препаратами, сообщалось о случаях кровотечения (синяки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена) в связи с увеличением протромбинового времени у пациентов, получающих флуконазол одновременно с варфарином. Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени у пациентов, получающих ФУЦИС® и антикоагулянты кумаринового ряда. Может потребоваться корректировка дозы варфарина.

Циклофосфамид

Комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к повышению уровня билирубина и креатинина сыворотки. Комбинацию можно использовать, учитывая высокий риск повышения уровня билирубина и креатинина сыворотки.

Циклоспорин

ФУЦИС® значительно повышает уровень циклоспорина у пациентов с трансплантацией почки независимо от наличия почечной недостаточности. Тщательный мониторинг концентрации циклоспорина и сывороточного креатинина рекомендуется у пациентов, получающих ФУЦИС® и циклоспорин. Эту комбинацию можно применять, уменьшив дозировку циклоспорина в зависимости от показателей концентрации.

Фентанил

Был зарегистрирован один летальный случай возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Автор пришел к выводу, что пациент умер от интоксикации фентанилом. Кроме того, в рандомизированном перекрестном исследовании с 12 здоровыми добровольцами было показано, что флуконазол значительно задержал выведение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести к угнетению дыхания.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Риск миопатии и рабдомиолиза увеличивается при совместном приеме флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующимися через CYP3A4, такими как аторвастатин и симвастатин, или через CYP2C9, такими как флувастатин (снижение печеночного метаболизма статина). Если необходима сопутствующая терапия, следует наблюдать за пациентом на предмет симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также контролировать креатининкиназу. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы следует отменить, если наблюдается выраженное повышение креатининкиназы, диагностирована или подозревается миопатия/рабдомиолиз. Может потребоваться снижение дозы статинов. Подробности см. в информации о назначении статинов.

Гидрохлоротиазид

В исследовании фармакокинетического взаимодействия совместное введение многократной дозы гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, получавшим флуконазол, увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой величины не должен требовать изменения режима дозирования флуконазола у субъектов, получавших сопутствующие диуретики.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать концентрацию ибрутиниба в плазме и увеличивать риск побочных реакций, связанных с ибрутинибом. Если ибрутиниб и флуконазол назначаются одновременно, уменьшите дозу ибрутиниба, как указано в инструкции по назначению ибрутиниба, и пациента следует тщательно наблюдать на предмет любых побочных реакций, связанных с ибрутинибом.

Ивакафтор и комбинации фиксированной дозы ивакафтора (например, тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор)

Совместное применение с ивакафтором, потенцирующим регулятором трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличило воздействие ивакафтора в 3 раза. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4, таким как флуконазол, рекомендуется снижение дозы ивакафтора (или комбинации ивакафтора) в соответствии с инструкциями по назначению ивакафтора (или комбинации ивакафтора).

Лемборексант

Одновременный прием флуконазола увеличивает C_{max} и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза соответственно, что, как ожидается, увеличит риск побочных реакций, таких как сонливость. Избегайте одновременного применения препарата ФУЦИС® с лемборексантом.

Лозартан

Флуконазол ингибирует метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть антагонизма рецепторов ангиотензина II, который возникает во время лечения лозартаном. Пациентам следует постоянно контролировать артериальное давление.

Луразидон

Сопутствующее применение умеренных ингибиторов CYP3A4, таких как флуконазол, может увеличить концентрацию луразидона в плазме. Если сопутствующего применения избежать невозможно, уменьшите дозу луразидона, как указано в инструкции по назначению луразидона.

Метадон

Флуконазол может повысить концентрацию метадона в сыворотке. Может потребоваться корректировка дозировки метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты

C_{max} и AUC флурбипрофена были увеличены на 23% и 81% соответственно при совместном приеме с флуконазолом по сравнению с приемом только флурбипрофена. Аналогично, C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] были увеличены на 15%

и 82% соответственно при совместном приеме флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) по сравнению с приемом только рацемического ибупрофена.
Хотя специально не изучалось, флуконазол может увеличивать системное воздействие других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется частый мониторинг побочных эффектов и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозировки НПВП.
Олапариб
Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме; одновременное применение не рекомендуется. Если комбинации нельзя избежать, уменьшите дозу олапариба, как указано в инструкции по назначению олапариба.
Пероральные контрацептивы
Были проведены два фармакокинетических исследования с комбинированным оральным контрацептивом с использованием нескольких доз флуконазола. Не было выявлено никаких существенных эффектов на уровень гормонов в исследовании флуконазола в дозе 50 мг, тогда как при дозе 200 мг в день AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличились на 40% и 24% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в этих дозах вряд ли повлияет на эффективность комбинированного орального контрацептива.
Пероральные гипогликемики
Клинически значимая гипогликемия может быть вызвана применением препарата ФУЦИС® с пероральными гипогликемическими средствами; один летальный исход был зарегистрирован из-за гипогликемии в связи с комбинированным применением ФУЦИС® и глибурида. ФУЦИС® снижает метаболизм толбутамида, глибурида и глипизида и повышает концентрацию этих средств в плазме. При одновременном применении препарата ФУЦИС® с этими или другими пероральными гипогликемическими средствами на основе сульфонилмочевины следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости корректировать дозу сульфонилмочевины.
Фенитоин
ФУЦИС® повышает концентрацию фенитоина в плазме. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации фенитоина у пациентов, получающих ФУЦИС® и фенитоин.
Пимозид
Одновременное применение флуконазола с пимозидом может привести к ингибированию метаболизма пимозида, хотя это не изучалось *in vitro* или *in vivo*. Повышение концентрации пимозида в плазме может привести к удлинению интервала QT и редким случаям желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и пимозида противопоказано.
Преднизон
Был зарегистрирован случай, когда у пациента с трансплантированной печенью, принимавшего преднизон, развилась острая недостаточность коры надпочечников, когда была прекращена 3-месячная терапия флуконазолом. Прекращение приема флуконазола предположительно вызвало повышенную активность CYP3A4, что привело к повышению метаболизма преднизона. Пациентов, находящихся на длительном лечении флуконазолом и преднизоном, следует тщательно контролировать на предмет недостаточности коры надпочечников, когда прекращается прием флуконазола.
Хинидин
Одновременное применение флуконазола с хинидином может привести к ингибированию метаболизма хинидина, хотя это не изучалось *in vitro* или *in vivo*. Применение хинидина было связано с удлинением интервала QT и редкими случаями аритмии по типу «пируэт». Совместное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Рифабутин

Поступали сообщения о том, что существует взаимодействие, когда флуконазол применяется одновременно с рифабутином, что приводит к повышению уровня рифабутина в сыворотке до 80%. Были сообщения об увеите у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и рифабутин. Пациенты, получающие рифабутин и флуконазол одновременно, должны находиться под тщательным наблюдением.

Рифампицин

Рифампицин усиливает метаболизм одновременно применяемого препарата ФУЦИС®. В зависимости от клинических обстоятельств следует рассмотреть возможность увеличения дозы препарата ФУЦИС® при его применении с рифампицином.

Саквинавир

Флуконазол увеличивает AUC саквинавира примерно на 50%, C_{max} примерно на 55% и снижает клиренс саквинавира примерно на 50% из-за ингибирования печеночного метаболизма саквинавира CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Может потребоваться корректировка дозировки саквинавира.

Кратковременно действующие бензодиазепины

После перорального приема мидазолама флуконазол привел к существенному повышению концентрации мидазолама и психомоторных эффектов. Это влияние на мидазолам, по-видимому, более выражено после перорального приема флуконазола, чем при внутривенном введении флуконазола. Если короткодействующие бензодиазепины, которые метаболизируются системой цитохрома P_{450}, назначаются одновременно с флуконазолом, следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепина, а за пациентами следует вести надлежащее наблюдение.

Сиролимус

Флуконазол увеличивает концентрацию сиролимуса в плазме, предположительно, путем ингибирования метаболизма сиролимуса через CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эта комбинация может использоваться с корректировкой дозировки сиролимуса в зависимости от измерений эффекта/концентрации.

Такролимус

Флуконазол может увеличивать концентрацию перорально принимаемого такролимуса в сыворотке до 5 раз из-за ингибирования метаболизма такролимуса через CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном введении такролимуса существенных фармакокинетических изменений не наблюдалось. Повышенные уровни такролимуса были связаны с нефротоксичностью. Дозировку перорально принимаемого такролимуса следует уменьшать в зависимости от концентрации такролимуса.

Теофиллин

ФУЦИС® увеличивает концентрацию теофиллина в сыворотке. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации теофиллина в сыворотке у пациентов, получающих ФУЦИС® и теофиллин.

Тофацитиниб

Системное воздействие тофацитиниба увеличивается, когда тофацитиниб назначается совместно с флуконазолом. Уменьшите дозу тофацитиниба при одновременном приеме с флуконазолом (т. е. с 5 мг два раза в день до 5 мг один раз в день, как указано в инструкции к тофацитинибу).

Толваптан

Воздействие толваптана на плазму значительно увеличивается (200% в AUC; 80% в C_{max}), когда толваптан, субстрат CYP3A4, назначается совместно с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4. Это взаимодействие может привести к риску значительного увеличения побочных реакций, связанных с толваптаном, в частности, значительного диуреза, обезвоживания и острой почечной недостаточности. Если толваптан и флуконазол назначают одновременно, в этом случае дозу толваптана следует уменьшить в соответствии с инструкциями по назначению толваптана, а пациента следует регулярно контролировать на предмет возникновения побочных реакций, связанных с толваптаном.

Триазолам
Флуконазол увеличивает AUC триазолама (однократная доза) примерно на 50%, C_{max} на 20–32% и увеличивает t½ на 25–50% из-за ингибирования метаболизма триазолама. Может потребоваться корректировка дозировки триазолама.
Алкалоиды барвинка
Хотя это не изучалось, флуконазол может повышать уровень алкалоидов барвинка в плазме (например, винкристина и винбластина) и приводить к нейротоксичности, что, возможно, связано с ингибирующим действием на CYP3A4.
Витамин А
На основании отчета о случае у одного пациента, получавшего комбинированную терапию полностью транс-ретиноевой кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, развились нежелательные эффекты, связанные с центральной нервной системой (ЦНС), в виде псевдоопухоли мозга, которая исчезла после прекращения лечения флуконазолом. Эту комбинацию можно использовать, но следует учитывать частоту возникновения нежелательных эффектов, связанных с ЦНС.
Вориконазол
Избегайте одновременного приема вориконазола и флуконазола. Рекомендуется мониторинг побочных эффектов и токсичности, связанных с вориконазолом; особенно, если вориконазол начинают принимать в течение 24 ч после последней дозы флуконазола.
Зидовудин
Флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно из-за снижения клиренса зидовудина при пероральном приеме примерно на 45%. Период полувыведения зидовудина увеличивается примерно на 128% после одновременного применения с флуконазолом. Пациентов, получающих эту комбинацию, следует контролировать на предмет развития побочных реакций, связанных с зидовудином. Можно рассмотреть возможность снижения дозировки зидовудина.
Врачи должны знать, что исследования взаимодействия с другими препаратами, кроме тех, которые перечислены в разделе «Фармакологические свойства», не проводились, но такие взаимодействия могут иметь место.

Особые указания
(1) ***Повреждение печени***: ФУЦИС® следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени. Приём препарата ФУЦИС® был связан с редкими случаями серьезной гепатотоксичности, включая летальные исходы, в первую очередь у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях гепатотоксичности, связанной с приёмом препарата ФУЦИС®, не наблюдалось очевидной связи с общей суточной дозой, продолжительностью терапии, полом или возрастом пациента. Гепатотоксичность препарата ФУЦИС® обычно, но не всегда, была обратимой при прекращении терапии. Пациентов, у которых во время терапии препаратом ФУЦИС® изменяются показатели функции печени, следует наблюдать на предмет развития более серьезного поражения печени. Приём препарата ФУЦИС® следует прекратить, если развиваются клинические признаки и симптомы, соответствующие заболеванию печени, которые могут быть связаны с приёмом препарата ФУЦИС®.
(2) ***Анафилаксия***: в редких случаях сообщалось об анафилаксии.
(3) ***Дерматологические нарушения***: сообщалось о возникновении эксфолиативных кожных расстройств во время лечения препаратом ФУЦИС®. У пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями были зарегистрированы летальные исходы. Пациенты с глубоко укоренившимися грибковыми инфекциями, у которых во время лечения препаратом ФУЦИС® появляется сыпь, должны находиться под пристальным наблюдением, и прием препарата следует прекратить, если поражения прогрессируют. Приём флуконазола для лечения поверхностной грибковой инфекции следует прекратить если у пациентов появляется сыпь, которая может быть связана с приёмом флуконазола.

(4) ***Потенциальный вред для плода***: нет адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований препарата ФУЦИС® у беременных женщин. В отчетах о случаях описывается картина отчетливых врожденных аномалий у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию высокой дозы материнского флуконазола (400–800 мг/день) в течение большей части или всего первого триместра. Эти зарегистрированные аномалии аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях на животных. Если препарат ФУЦИС® используется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема препарата, ее следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. Эффективные меры контрацепции следует рассмотреть женщинам фертильного возраста, которые лечатся препаратом ФУЦИС® в дозе от 400 до 800 мг/день, и продолжать принимать их в течение всего периода лечения и примерно в течение 1 недели (5–6 периодов полувыведения) после приёма последней дозы. Эпидемиологические исследования указывают на потенциальный риск самопроизвольного аборта и врожденных аномалий у младенцев, матери которых лечились флуконазолом в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре, но эти эпидемиологические исследования ограничены, и эти результаты не были подтверждены в контролируемых клинических исследованиях.

Общие сведения

Некоторые азолы, включая флуконазол, связаны с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT посредством ингибирования тока выпрямляющего калиевого канала (Ikr). Удлинение QT, вызванное другими лекарственными средствами (например, амиодароном), может быть усилено посредством ингибирования цитохрома P_{450} (CYP) 3A4). В ходе постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы редкие случаи удлинения QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, принимавших флуконазол. Большинство этих сообщений касались тяжелобольных пациентов с множественными сопутствующими факторами риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и сопутствующих препаратов, которые могли способствовать этому. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью подвержены повышенному риску возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий и желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с этими потенциально проаритмическими состояниями.

Одновременное применение флуконазола и эритромицина может увеличить риск кардиотоксичности (удлиненный интервал QT, аритмия типа «пируэт») и, следовательно, внезапной сердечной смерти. Следует избегать этой комбинации.

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением почечной функции.

У пациентов, принимающих азолы, включая флуконазол, отмечалась надпочечниковая недостаточность. У пациентов, принимающих флуконазол, отмечались обратимые случаи надпочечниковой недостаточности.

Были зарегистрированы случаи суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто изначально не восприимчивы к препарату ФУЦИС® (например, *Candida krusei*). Такие случаи могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

Канцерогенез и мутагенез

Флуконазол не показал никаких доказательств канцерогенного потенциала у мышей и крыс, получавших его перорально в течение 24 месяцев в дозах 2,5 мг/кг/день, 5 мг/кг/день или 10 мг/кг/день (примерно в 2–7 раз больше рекомендуемой дозы для человека). У самцов крыс, получавших 5 мг/кг/день и 10 мг/кг/день, наблюдалось увеличение частоты гепатоцеллюлярных аденом.

Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, дал отрицательный результат в тестах на мутагенность в четырех штаммах *S. typhimurium* и в системе мышиной

лимфомы L5178Y. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки костного мозга мышей после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (человеческие лимфоциты, подвергшиеся воздействию флуконазола в дозе 1000 мкг/мл) не показали никаких признаков хромосомных мутаций.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Тератогенные эффекты

Потенциальный вред для плода

Применение во время беременности следует избегать, за исключением пациентов с тяжелыми или потенциально опасными для жизни грибковыми инфекциями, у которых флуконазол может применяться, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода. Несколько опубликованных отчетов о случаях описывают картину отчетливых врожденных аномалий у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию высокой дозы материнского флуконазола (400–800 мг/день) в течение большей части или всего первого триместра. Эти зарегистрированные аномалии аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях на животных. Эффективные меры контрацепции следует рассмотреть у женщин фертильного возраста, которые проходят лечение препаратом ФУЦИС® в дозе 400–800 мг/день, и их следует придерживаться в течение всего периода лечения и примерно в течение 1 недели (5–6 периодов полувыведения) после приёма последней дозы. Если ФУЦИС® применяется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема препарата, ее следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. Спонтанные аборты и врожденные аномалии были предложены как потенциальные риски, связанные с приёмом 150 мг флуконазола в качестве однократной или многократной дозы в первом триместре беременности на основе ретроспективных эпидемиологических исследований. Нет адекватных и хорошо контролируемых исследований препарата ФУЦИС® у беременных женщин (см. раздел «Особые указания»).

Исследования у людей

В отчетах о случаях описывается характерная и редкая картина врожденных дефектов среди младенцев, матери которых получали высокие дозы (от 400 до 800 мг/день) флуконазола в течение большей части или всего первого триместра беременности. Особенности, наблюдаемые у этих младенцев, включают брахицефалию, аномальное лицо, аномальное развитие свода черепа, волчью пасть, искривление бедренной кости, тонкие ребра и длинные кости, артрогрипоз и врожденный порок сердца. Эти эффекты аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях на животных. Эпидемиологические исследования предполагают потенциальный риск самопроизвольного аборта и врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали 150 мг флуконазола в виде однократной или многократной дозы в первом триместре, но эти эпидемиологические исследования ограничены, и эти результаты не были подтверждены в контролируемых клинических исследованиях.

Исследования у животных

Флуконазол вводился перорально беременным кроликам во время органогенеза в двух исследованиях в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг и 5 мг/кг, 25 мг/кг и 75 мг/кг соответственно. Увеличение веса матери было нарушено при всех вариантах дозировки (примерно от 0,25 до 4 раз клинической дозы 400 мг на основе сравнения площади поверхности тела [ППТ]), а аборты происходили при 75 мг/кг (примерно в 4 раза клинической дозы 400 мг на основе ППТ); неблагоприятных эффектов для плода не наблюдалось.

В нескольких исследованиях, в которых беременные крысы получали флуконазол перорально во время органогенеза, прирост веса матери был нарушен, а вес плаценты увеличился при 25 мг/кг. Не было никаких эффектов на плод при 5 мг/кг или 10 мг/кг;

увеличение анатомических вариантов плода (сверхкомплектные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки окостенения наблюдались при 25 мг/кг и 50 мг/кг и более высоких дозах. При дозах от 80 до 320 мг/кг (примерно в 2–8 раз больше клинической дозы 400 мг на основе ППТ) эмбриолетальность у крыс была увеличена, а аномалии плода включали волнистые ребра, волчью пасть и аномальную краниофациальную оссификацию. Эти эффекты согласуются с ингибированием синтеза эстрогена у крыс и могут быть результатом известных эффектов пониженного эстрогена на беременность, органогенез и роды.

Лактация

Флуконазол присутствовал в низких уровнях в грудном молоке после приема однократной дозы 150 мг на основании данных исследования 10 кормящих женщин, которые временно или совсем прекратили грудное вскармливание в течение от 5 дней до 19 месяцев после родов. Расчетная суточная доза флуконазола для младенцев из грудного молока (предполагая, что среднее потребление молока составляет 150 мл/кг/день) на основе средней пиковой концентрации в молоке (2,61 мкг/мл [диапазон: 1,57-3,65 мкг/мл] через 5,2 часа после приема дозы) составила 0,39 мг/кг/день, что составляет приблизительно 13% от рекомендуемой детской дозы для орофарингеального кандидоза. (Маркированная детская доза составляет 6 мг/кг/день в первый день, затем 3 мг/кг/день; расчетная детская доза составляет 13% от поддерживающей дозы 3 мг/кг/день). Нет данных об уровнях флуконазола в молоке после многократного применения или после приема большой дозы флуконазола. Опубликованное исследование 96 кормящих грудью женщин, которые лечились флуконазолом по 150 мг через день (в среднем 7,3 капсулы [диапазон от 1 до 29 капсул]) от кандидоза груди, связанного с лактацией, не выявило серьезных побочных реакций у младенцев. Следует проявлять осторожность при назначении препарата ФУЦИС® кормящей женщине.

Фертильность

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс, которым вводили перорально ежедневные дозы 5 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг или парентерально 5 мг/кг, 25 мг/кг или 75 мг/кг, хотя начало родов было немного задержано при 20 мг/кг перорально. В перинатальном исследовании внутривенного введения крысам при 5 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг дистоция и продление родов наблюдались у нескольких самок при 20 мг/кг (примерно в 5-15 раз больше рекомендуемой дозы для человека) и 40 мг/кг, но не при 5 мг/кг. Нарушения в родах отражались в небольшом увеличении числа мертворожденных детенышей и снижении неонатальной выживаемости при этих уровнях доз. Эффекты на роды у крыс согласуются с видоспецифическим свойством снижения эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. Такое гормональное изменение не наблюдалось у женщин, лечившихся флуконазолом.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что иногда могут возникать головокружение или судороги. Пациентам рекомендуется не управлять транспортными средствами или работать с механизмами, пока они не узнают, как на них влияет препарат ФУЦИС®.

Передозировка

Поступали сообщения о передозировке флуконазолом, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки следует начать симптоматическое лечение (с поддерживающими мерами и промыванием желудка, если это клинически показано).

Флуконазол в основном выводится с мочой. 3-часовой сеанс гемодиализа снижает уровень в плазме примерно на 50%.

У мышей и крыс, получавших очень высокие дозы флуконазола, клинические эффекты у обоих видов включали снижение моторики и дыхания, птоз, слезотечение, слюнотечение, недержание мочи, потерю рефлекса выпрямления и цианоз; смерти иногда предшествовали клонические судороги.

Форма выпуска
По 4 таблетки в блистере, по 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
4 года.
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства
Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone,
Phase-II, Pithampur, Dist.-Dhar, Madhya Pradesh-454774, Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан
ИП ООО «BARAKA DORI FARM»
100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули 91
Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87
Сот.: + 998 93 388 87 82
E-mail: pv@kusum.uz
Web-сайт: kusum.uz