

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФУЦИС® ДТ

Торговое название препарата: Фуцис® ДТ

Действующее вещество (МНН): флуконазол

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые

Состав:

каждая диспергируемая таблетка содержит:

активное вещество: флуконазол 50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза (РН 102), повидон К-30, изопропиловый спирт, очищенный тальк, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, коллоидный диоксид кремния, натрия сахарин, ароматизатор «американское мороженное» DC 129.

Описание: белые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями, с линией разлома на одной стороне, с ароматом мороженого

Фармакотерапевтическая группа: противомикробные препараты системного действия. Противогрибковые препараты системного действия. Производные триазола. Флуконазол.

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол является триазольным противогрибковым средством. Флуконазол обладает выраженным противогрибковым действием, избирательно ингибирует синтез мембранных стеролов грибковых клеток. Избирательно действует на Р₄₅₀ цитохром-зависимые грибковые ферменты. Активен в отношении различных штаммов *Candida spp.* (включая висцеральный кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.* Флуконазол также активен в отношении эндемических грибковых возбудителей: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Histoplasma capsulatum*.

Фармакокинетика

После перорального приема флуконазол хорошо абсорбируется, системная биодоступность составляют более 90%. Прием пищи не влияет на всасываемость препарата. Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,5–1,5 часа после приёма. Период полувыведения составляет 30 часов, что позволяет назначать препарат один раз в день. Плазменные концентрации действующего вещества прямо пропорциональны принятой дозе. Связь с белками плазмы составляет 11–12%. Равновесные уровни флуконазола достигаются через 4–5 дней после начала лечения (один раз в день). Введение нагрузочной дозы в первый день, удвоенной по сравнению с рекомендуемой суточной дозой, позволяет достичь уровня в плазме, равного 90% от стационарной концентрации в плазме на 2-й день лечения. Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма.

Уровень флуконазола в мокроте и слюне аналогичен таковому в плазме крови.

У пациентов с грибковым менингитом концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости составляет около 80% от концентрации в плазме. В роговом слое эпидермиса, дермы и секрета потовых желез достигается наиболее высокая плазменная концентрация препарата. Основным путем выведения - почечный, около 80% введенной дозы выводится с мочой в неизменённом виде. Клиренс флуконазола прямо пропорционален клиренсу креатинина.

Чувствительность in vitro

C. glabrata демонстрирует пониженную чувствительность к флуконазолу, тогда как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу.

Механизмы резистентности

Сообщалось о суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто обладают пониженной чувствительностью (*C. glabrata*) или устойчивостью к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

Показания к применению

Кандидоз слизистых оболочек: ротоглоточный (в том числе вызванный протезами), пищеводный, неинвазивный бронхолегочный, кандидурия.

Генитальный кандидоз: острый или рецидивирующий кандидоз влагалища; профилактика случаев повторения рецидивирующего вагинального кандидоза (3 рецидива в год и более), кандидозный баланит.

Дерматомикозы, включая дерматофития стопы, трихофития гладкой кожи, паховая дерматофития, разноцветный лишай, дерматофитный онихомикоз (онихомикоз). Профилактика грибковых инфекций у пациентов, проходящих химиотерапию или лучевую терапию, у больных СПИДом.

Фуцис® ДТ назначают детям для лечения кандидоза ротоглотки, криптококкового менингита, грибковых инфекций (дерматофития стопы, трихофития гладкой кожи, паховая дерматофития, разноцветный лишай, дерматофитный онихомикоз (онихомикоз)), глубоких эндемических микозов, включая кокцидиоидомикоз.

Способ применения и дозы

Дозировка и способ применения у взрослых

Разовая доза

Вагинальный кандидоз: рекомендуемая доза препарата Фуцис® ДТ при вагинальном кандидозе составляет 150 мг однократно.

Множократная доза

Поскольку всасывание при пероральном приеме происходит быстро и практически полное, суточная доза препарата Фуцис® ДТ (флуконазола) одинакова при пероральном (таблетки и суспензия) и внутривенном введении.

Как правило, в первый день терапии рекомендуется нагрузочная доза, вдвое превышающая суточную дозу, чтобы ко второму дню терапии концентрация в плазме была близка к равновесной.

Суточная доза препарата Фуцис® ДТ для лечения инфекций, отличных от вагинального кандидоза, должна определяться с учетом возбудителя и реакции пациентки на терапию. Лечение следует продолжать до тех пор, пока клинические показатели или лабораторные анализы не покажут исчезновение активной грибковой инфекции. Неадекватный период лечения может привести к рецидиву активной инфекции. Пациентам со СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим кандидозом ротоглотки обычно требуется поддерживающая терапия для предотвращения рецидива.

Кандидоз ротоглотки: рекомендуемая доза препарата Фуцис® ДТ при кандидозе ротоглотки составляет 200 мг в первый день, затем по 100 мг один раз в день. Клинические проявления кандидоза ротоглотки обычно проходят в течение нескольких дней, но лечение следует продолжать не менее 2 недель, чтобы снизить вероятность рецидива.

Кандидоз пищевода: рекомендуемая доза препарата Фуцис® ДТ при кандидозе пищевода составляет 200 мг в первый день, затем по 100 мг один раз в день. На основании медицинского заключения о реакции пациента на терапию можно использовать дозы до 400 мг/день. Пациентов с кандидозом пищевода следует лечить в течение как минимум трех недель и как минимум 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 с участием небольшого числа пациентов применялись дозы до 400 мг в день.

Инфекции мочевыводящих путей и перитонит: в открытых несравнительных исследованиях с участием небольшого числа пациентов для лечения кандидозных инфекций мочевыводящих путей и перитонита применялись суточные дозы от 50 до 200 мг.

Криптококковый менингит: рекомендуемая доза для лечения острого криптококкового менингита составляет 400 мг в первый день, затем по 200 мг один раз в день. Доза 400 мг один раз в день может использоваться на основании медицинского заключения о реакции пациента на терапию. Рекомендуемая продолжительность лечения при начальной терапии криптококкового менингита составляет от 10 до 12 недель после того, как спинномозговая жидкость подтверждается отрицательной посевом. Рекомендуемая дозировка препарата Фуцис® ДТ для подавления рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом составляет 200 мг один раз в сутки.

Профилактика у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга: рекомендуемая суточная доза препарата Фуцис® ДТ 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/мм³), следует прекратить приём препарата Фуцис® ДТ за несколько дней до предполагаемого начала нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток/мм³.

Применение у детей

Следующая схема эквивалентности дозы обычно должна обеспечивать эквивалентное воздействие на взрослых и пациентов детского возраста.

Пациенты детского возраста Взрослые

3 мг/кг	100 мг
6 мг/кг	200 мг
12* мг/кг	400 мг

* У некоторых детей старшего возраста режим дозирования может быть такой же, как у взрослых. Абсолютные дозы, превышающие 600 мг/день, не рекомендуются.

Опыт применения препарата Фуцис® ДТ у новорожденных ограничен фармакокинетическими исследованиями у недоношенных новорожденных. Учитывая длительный период полувыведения, наблюдаемый у недоношенных новорожденных (гестационный возраст 26–29 недель), эти дети в первые две недели жизни должны получать ту же дозу (мг/кг), что и дети старшего возраста, но каждые 72 часа. После первых двух недель этим детям следует вводить препарат один раз в день. Информация о фармакокинетике препарата Фуцис® ДТ у доношенных новорожденных отсутствует.

Кандидоз ротоглотки: рекомендуемая доза препарата Фуцис® ДТ при кандидозе ротоглотки у детей 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 доза препарата Фуцис® ДТ у детей составляет 6 мг/кг в первый день, затем 3 мг/кг один раз в день. На основании медицинского заключения о реакции пациента на терапию можно применять дозы до 12 мг/кг/день.

Пациентов с кандидозом пищевода следует лечить в течение как минимум трех недель и как минимум 2 недель после разрешения симптомов.

Системные инфекции Candida: для лечения кандидемии и диссеминированной инфекции *Candida* суточные дозы от 6 до 12 мг/кг/день применялись в открытом несравнительном исследовании небольшого числа детей.

Криптококковый менингит: для лечения острого криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 12 мг/кг в первый день, затем 6 мг/кг один раз в день. На

основании медицинского заключения о реакции пациента на терапию можно применять дозу 12 мг/кг один раз в день. Рекомендуемая продолжительность лечения при начальной терапии криптококкового менингита составляет от 10 до 12 недель после того, как посев спинномозговой жидкости становится отрицательным. Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, рекомендуемая доза препарата Фуцис® ДТ составляет 6 мг/кг один раз в сутки.

Дозировка у пациентов с нарушением функции почек

Флуконазол выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Нет необходимости корректировать однократную терапию вагинального кандидоза из-за нарушения функции почек. Пациентам с нарушением функции почек, которые будут получать несколько доз препарата Фуцис® ДТ, следует назначать начальную нагрузочную дозу от 50 до 400 мг. После нагрузочной дозы суточную дозу (согласно показаниям) следует рассчитывать по следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза (%)
>50	100
≤50 (без диализа)	50

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа; в дни без диализа пациенты должны получать уменьшенную дозу в зависимости от клиренса креатинина.

Предлагается коррекция дозы с учетом фармакокинетики после приема нескольких доз. В зависимости от клинического состояния может потребоваться дальнейшая корректировка. Когда креатинин сыворотки является единственным доступным показателем функции почек, для оценки клиренса креатинина у взрослых следует использовать следующую формулу (в зависимости от пола, веса и возраста пациента):

Мужчины: $\frac{\text{Вес (кг)} \times (140 - \text{возраст})}{72 \text{ сывороточный креатинин (мг/100 мл)}}$

Женщины: 0,85 × значения выше

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

$K \times \text{линейная длина или высота (см)} \times \text{креатинин сыворотки (мг/100 мл)}$
(Где $K=0,55$ для детей старше 1 года и $0,45$ для младенцев.)

Способ применения

Фуцис® ДТ применяют перорально. Фуцис® ДТ можно принимать с пищей или без нее.

Побочные действия

Флуконазол обычно хорошо переносится.

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как СПИД и рак, во время лечения флуконазолом и препаратами сравнения наблюдались изменения в результатах тестов функции почек и крови, а также нарушения функции печени, однако клиническое значение и взаимосвязь с лечением неясны.

У пациенток, получающих однократную дозу по поводу вагинального кандидоза

В ходе сравнительных клинических исследований, проведенных в США, 448 пациенток с вагинальным кандидозом получали флуконазол в однократной дозе 150 мг. Общая частота побочных эффектов, возможно связанных с флуконазолом, составила 26%. У 422 пациенток, получавших активные препараты сравнения, частота встречаемости составила 16%. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, у пациенток, получавших однократно флуконазол в дозе 150 мг по поводу вагинита, были головная боль (13%), тошнота (7%) и боль в животе (6%). Другие побочные эффекты, частота которых была равна или превышала 1%, включали диарею (3%), диспепсию (1%), головокружение (1%) и извращение вкуса (1%). Большинство зарегистрированных побочных эффектов были

от легкой до умеренной степени тяжести. Редко в ходе маркетингового опыта сообщалось о ангионевротическом отеке и анафилактических реакциях.

У пациентов, получающих несколько доз по поводу других инфекций

Шестнадцать процентов из более чем 4000 пациентов, принимавших Фуцис® ДТ (флуконазол) в клинических исследованиях продолжительностью 7 дней и более, столкнулись с нежелательными явлениями. Лечение было прекращено у 1,5% пациентов из-за нежелательных клинических явлений и у 1,3% пациентов из-за отклонений лабораторных показателей.

Клинические нежелательные явления чаще отмечались у ВИЧ-инфицированных пациентов (21%), чем у не-ВИЧ-инфицированных пациентов (13%); однако закономерности у ВИЧ-инфицированных и не-ВИЧ-инфицированных пациентов были схожими. Доля пациентов, прекративших терапию из-за клинических нежелательных явлений, была одинаковой в обеих группах (1,5%).

В клинических исследованиях у 4048 пациентов, принимавших флуконазол в течение 7 и более дней, с частотой 1% и более наблюдались следующие связанные с лечением нежелательные явления: тошнота 3,7%, головная боль 1,9%, кожная сыпь 1,8%, рвота 1,7%, боль в животе 1,7% и диарея 1,5%.

Гепатобилиарная система

По данным клинических исследований и опыта маркетинга, во время лечения флуконазолом были зарегистрированы редкие случаи серьезных реакций со стороны печени (см. раздел «Особые указания»). Спектр этих реакций со стороны печени варьировал от легкого преходящего повышения уровня трансаминаз до клинического гепатита, холестаза и молниеносной печеночной недостаточности, включая летальный исход. Было отмечено, что случаи фатальных печеночных реакций возникали преимущественно у пациентов с серьезными заболеваниями (преимущественно СПИДом или злокачественными новообразованиями) и часто при одновременном приеме нескольких препаратов. Транзиторные реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху, наблюдались у пациентов, у которых не было других идентифицируемых факторов риска. В каждом из этих случаев функция печени возвращалась к исходному уровню после отмены флуконазола.

В двух сравнительных исследованиях, оценивающих эффективность флуконазола для подавления рецидива криптококкового менингита, наблюдалось статистически значимое увеличение медианного уровня АСТ (СГОТ) с исходного значения 30 МЕ/л до 41 МЕ/л в одном исследовании и в 34 исследованиях до 66 МЕ/л. В клинических исследованиях у пациентов, принимавших флуконазол, общая частота повышения уровня трансаминаз в сыворотке более чем в 8 раз превышала верхнюю границу нормы. Такое повышение наблюдалось у пациентов с тяжелыми заболеваниями, преимущественно СПИДом или злокачественными новообразованиями, большинство из которых одновременно получали несколько препаратов, в том числе многие из которых, как известно, являются гепатотоксичными. Частота аномально повышенных сывороточных трансаминаз была выше у пациентов, принимавших флуконазол одновременно с одним или несколькими из следующих препаратов: рифампицином, фенитоином, изониазидом, вальпроевой кислотой или пероральными гипогликемическими препаратами сульфонилмочевины.

Постмаркетинговый опыт

Кроме того, в постмаркетинговом периоде произошли следующие нежелательные явления.

Иммунологические: в редких случаях сообщалось об анафилаксии (включая ангионевротический отек, отек лица и зуд).

Организм в целом: астения, утомляемость, лихорадка, недомогание.

Сердечно-сосудистая система: удлинение интервала QT, тахикардия-мерцание (см. раздел «Особые указания»).

Центральная нервная система: судороги, головокружение.

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

Метаболические реакции: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Желудочно-кишечный тракт: холестаза, сухость во рту, гепатоцеллюлярное повреждение, диспепсия, рвота.

Другие органы чувств: нарушение вкуса.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Нервная система: бессонница, парестезии, сонливость, тремор, головокружение.

Кожа и придатки: острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь, включая фиксированную лекарственную сыпь, повышенное потоотделение, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, реакция на препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел «Особые указания»), алопеция.

Краткое описание профиля безопасности

Сообщалось о реакции на препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) при лечении флуконазолом (см. раздел «Противопоказания»).

Побочные реакции у детей

Характер и частота нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей, зарегистрированных в ходе клинических исследований у детей, сопоставимы с таковыми у взрослых.

В клинических исследованиях фазы II/III, проведенных в США и Европе, 577 пациентов детского возраста в возрасте от 1 дня до 17 лет получали флуконазол в дозах до 15 мг/кг/день в течение 1616 дней. Тринадцать процентов детей испытали побочные эффекты, связанные с лечением. Чаще всего сообщалось о рвоте (5%), боли в животе (3%), тошноте (2%) и диарее (2%). Лечение было прекращено у 2,3% пациентов из-за неблагоприятных клинических явлений и у 1,4% пациентов из-за отклонений лабораторных показателей. Большинство лабораторных отклонений, связанных с лечением, представляли собой повышение уровня трансаминаз или щелочной фосфатазы.

Процент пациентов с побочными эффектами, связанными с лечением

	Флуконазол (N=577)	Препараты сравнения (N=451)
С любым побочным эффектом	13.0	9.3
Рвота	5.4	5.1
Боль в животе	2.8	1.6
Тошнота	2.3	1.6
Диарея	2.1	2.2

Противопоказания

Фуцис® ДТ (флуконазол) противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к флуконазолу или любому из его вспомогательных веществ в составе. Нет информации о перекрестной гиперчувствительности между флуконазолом и другими азоловыми противогрибковыми средствами. Следует с осторожностью назначать флуконазол пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам. Одновременное применение других препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся с помощью фермента CYP3A4, таких как эритромицин, пимозид и хинидин, противопоказано пациентам, получающим флуконазол (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные взаимодействия

Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел «Противопоказания»). Флуконазол также является сильным ингибитором CYP2C19. Пациентов, получающих флуконазол и одновременно принимающих препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующиеся через CYP2C9 и CYP3A4, следует

наблюдать на предмет побочных реакций, связанных с одновременно принимаемыми препаратами. Помимо наблюдаемых/задокументированных взаимодействий, упомянутых ниже, существует риск повышения концентрации в плазме других соединений, метаболизируемых CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, при одновременном применении с флуконазолом. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении этих комбинаций и тщательно наблюдать за пациентами. Ингибирующий ферменты эффект флуконазола сохраняется в течение 4–5 дней после прекращения лечения флуконазолом из-за длительного периода полувыведения флуконазола. Клинически или потенциально значимые лекарственные взаимодействия между флуконазолом и следующими агентами/классами наблюдались и более подробно описаны ниже.

Аброцитиниб: исследования лекарственного взаимодействия показывают, что при одновременном применении с флуконазолом (сильный ингибитор CYP2C19; умеренный ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) системное воздействие аброцитиниба и его активных метаболитов увеличивается. Избегайте одновременного применения аброцитиниба и Фуцис® ДТ. Дополнительную информацию см. в инструкции по назначению аброцитиниба.

Альфентанил: в ходе исследования наблюдалось снижение клиренса и объема распределения, а также удлинение периода полувыведения альфентанила после одновременного лечения флуконазолом. Возможный механизм действия – ингибирование флуконазолом CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы альфентанила.

Амиодарон: одновременное применение флуконазола с амиодароном может увеличить удлинение интервала QT. Следует соблюдать осторожность, если одновременное применение флуконазола и амиодарона необходимо, особенно при высоких дозах флуконазола (800 мг).

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает эффект амитриптилина и нортриптилина. Уровень 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерять в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. При необходимости дозу амитриптилина/нортриптилина следует корректировать.

Амфотерицин В. Одновременное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным нормальным мышам и мышам с ослабленным иммунитетом 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 заражения *A. fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в этих исследованиях, неизвестна.

Азитромицин. В открытом рандомизированном тройном перекрестном исследовании с участием 18 здоровых добровольцев оценивалось влияние однократной пероральной дозы азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику однократной пероральной дозы флуконазола в дозе 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином не выявлено.

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

Карбамазепин: флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина, при этом наблюдалось повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития токсичности карбамазепина. В зависимости от измерения концентрации/эффекта может потребоваться коррекция дозы карбамазепина.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг в день) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба увеличивались на 68% и 134% соответственно. При сочетании с флуконазолом может потребоваться половина дозы целекоксиба.

Антикоагулянты кумаринового типа. Протромбиновое время может увеличиваться у пациентов, одновременно принимающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового типа. В постмаркетинговом периоде, как и при применении других противогрибковых препаратов азола, сообщалось о кровотечениях (гематомы, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в связи с увеличением протромбинового времени у пациентов, получавших флуконазол одновременно с варфарином. Рекомендуется тщательный контроль протромбинового времени у пациентов, получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда. Может потребоваться коррекция дозы варфарина.

Циклофосфамид: комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Комбинацию можно использовать, принимая во внимание риск повышения билирубина и креатинина сыворотки.

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает уровни циклоспорина у пациентов с трансплантацией почки с почечной недостаточностью или без нее. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации циклоспорина и сывороточного креатинина у пациентов, получающих флуконазол и циклоспорин. Эту комбинацию можно применять, уменьшая дозу циклоспорина в зависимости от концентрации циклоспорина.

Фентанил: сообщалось об одном смертельном случае возможного взаимодействия фентанил-флуконазол. Автор пришел к выводу, что пациент умер от интоксикации фентанилом. Кроме того, в рандомизированном перекрестном исследовании с участием 12 здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно задерживает выведение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести к угнетению дыхания.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующимися через CYP3A4, такими как аторвастатин и симвастатин, или через CYP2C9, такими как флувастатин (снижение метаболизма статина в печени). Если необходима сопутствующая терапия, следует наблюдать пациента на предмет симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также контролировать креатининкиназу. Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует отменить, если наблюдается заметное повышение уровня креатининкиназы или диагностируется или подозревается миопатия/рабдомиолиз. Может потребоваться снижение дозы статинов. Подробную информацию см. в инструкции по назначению конкретных статинов.

Гидрохлоротиазид: в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное введение нескольких доз гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, получающим флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой величины не должен вызывать необходимости изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, одновременно получающих диуретики.

Ибрутиниб. Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать концентрацию ибрутиниба в плазме и повышать риск побочных реакций, связанных с ибрутинибом. При одновременном применении ибрутиниба и флуконазола уменьшите дозу ибрутиниба, как указано в разделе «Информация о назначении ибрутиниба», и пациента следует часто наблюдать на предмет любых побочных реакций, связанных с ибрутинибом.

Ивакафтор и комбинации ивакафтора с фиксированными дозами (например, тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор): одновременное применение с ивакафтором, регулятором трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличивает экспозицию ивакафтора в 3 раза. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4, например флуконазолом. Снижение дозы ивакафтора (или комбинации ивакафтора) рекомендуется в соответствии с инструкциями по назначению ивакафтора (или комбинации ивакафтора).

Лемборексант: одновременное применение флуконазола увеличивает $C_{\max}$ и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза соответственно, что, как ожидается, увеличивает риск побочных реакций, таких как сонливость. Избегайте одновременного применения флуконазола с лемборексантом.

Лозартан: флуконазол ингибирует метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), который отвечает за большую часть антагонизма рецепторов ангиотензина II, возникающего во время лечения лозартаном. Пациентам следует постоянно контролировать артериальное давление.

Луразидон: одновременное применение умеренных ингибиторов CYP3A4, таких как флуконазол, может повысить концентрацию луразидона в плазме. Если одновременного применения нельзя избежать, уменьшите дозу луразидона, как указано в инструкции по назначению луразидона.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: $C_{\max}$ и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81% соответственно при одновременном применении с флуконазолом по сравнению с применением только флурбипрофена. Аналогичным образом $C_{\max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] увеличивался на 15% и 82% соответственно при совместном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) по сравнению с приемом только рацемического ибупрофена.

Хотя специально не изучено, флуконазол потенциально может увеличивать системное воздействие других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется частый мониторинг нежелательных явлений и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться коррекция 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. Было проведено два фармакокинетических исследования комбинированных пероральных контрацептивов с использованием нескольких доз флуконазола. В исследовании флуконазола в дозе 50 мг не наблюдалось существенного влияния на уровень гормонов, тогда как при ежедневном приеме 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивались на 40% и 24% соответственно. Таким образом, многократный прием флуконазола в этих дозах вряд ли окажет влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Особые указания

Поражение печени. Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени. Флуконазол связан с редкими случаями серьезной печеночной токсичности, включая летальные исходы, главным образом у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях гепатотоксичности, связанной с флуконазолом, не наблюдалось очевидной связи с общей суточной дозой, продолжительностью терапии, полом или возрастом пациента. Гепатотоксичность флуконазола обычно, но не всегда, была обратимой после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время терапии флуконазолом наблюдаются отклонения показателей функции печени, следует наблюдать на предмет развития более тяжелого поражения печени. Флуконазол следует отменить, если развиваются клинические признаки и симптомы, соответствующие заболеванию печени, которые могут быть связаны с флуконазолом.

Анафилаксия: в редких случаях сообщалось об анафилаксии.

Дерматологические реакции: сообщалось о случаях эксфолиативных кожных реакций во время лечения флуконазолом. Сообщалось о летальных исходах у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. Пациентов с глубокими грибковыми инфекциями, у которых во время лечения флуконазолом появляется сыпь, следует тщательно наблюдать и отменить препарат, если поражения прогрессируют. Флуконазол следует отменить у пациентов, получающих лечение от поверхностной грибковой инфекции, у которых появляется сыпь, которая может быть связана с флуконазолом.

Потенциальный вред для плода: адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований флуконазола у беременных женщин не проводилось. В сообщениях о случаях описывается картина различных врожденных аномалий у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию высоких доз материнского флуконазола (от 400 до 800 мг/день) в течение большей части или всего первого триместра. Эти зарегистрированные аномалии аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях на животных. Если флуконазол применяется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема препарата, пациентку следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. Эффективные меры контрацепции следует рассмотреть у женщин детородного возраста, которые принимают флуконазол в дозе 400–800 мг/сут, и продолжать их в течение всего периода лечения и примерно в течение 1 недели (5–6 периодов полувыведения) после приема последней дозы. Эпидемиологические исследования предполагают потенциальный риск самопроизвольного аборта и врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали 150 мг флуконазола однократно или повторно в первом триместре, но эти эпидемиологические исследования имеют ограничения, и эти результаты не были подтверждены в контролируемых клинических исследованиях (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»).

Дерматологические реакции: сообщалось о реакции на препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Кандидоз: исследования показали рост распространенности инфекций, вызванных видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто обладают присущей устойчивостью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют пониженную чувствительность к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии вследствие неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим препарат, рекомендуется учитывать распространенность резистентности к флуконазолу у различных видов *Candida*.

Меры предосторожности

Общие

Некоторые азолы, включая флуконазол, вызывают удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT за счет ингибирования тока калиевого канала внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными средствами (например, амиодароном), может усиливаться за счет ингибирования цитохрома P₄₅₀ (CYP) 3A4 (см. раздел «Особые указания»). В ходе постмаркетингового наблюдения отмечались редкие случаи удлинения интервала QT и тахикардии типа «пируэт» у пациентов, принимавших флуконазол. Большинство из этих сообщений касались тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как структурные заболевания сердца, электролитные нарушения и сопутствующие лекарственные средства, которые могли способствовать этому. Пациенты с гипокалиемией и выраженной сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий и тахикардии типа «пируэт».

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с потенциально проаритмическими состояниями.

Одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально может повысить риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, тахикардия-мерцание) и, как следствие, внезапной сердечной смерти. Этого сочетания следует избегать.

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции почек. Сообщалось о надпочечниковой недостаточности у пациентов, получавших азолы, включая флуконазол.

Сообщалось об обратимых случаях надпочечниковой недостаточности у пациентов, получавших флуконазол.

Разовая доза

Удобство и эффективность схемы назначения флуконазола с однократным пероральным приемом таблеток для лечения вагинальных дрожжевых инфекций следует сопоставлять с приемлемостью более высокой частоты побочных эффектов, связанных с приемом препарата Фуцис® ДТ (26%), по сравнению с интравагинальными препаратами (16%) согласно сравнительным клиническим исследованиям, проведенным в США.

Применение при беременности и в период лактации

Тератогенный эффект при беременности

Потенциальный вред для плода: следует избегать применения флуконазола во время беременности, за исключением пациентов с тяжелыми или потенциально опасными для жизни грибковыми инфекциями, которым можно применять флуконазол, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода. В нескольких опубликованных сообщениях о случаях заболевания описана картина различных врожденных аномалий у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию высоких доз материнского флуконазола (от 400 до 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 рассматривать у женщин фертильного возраста, получающих флуконазол в дозе 400–800 мг/день, которые должны продолжать прием на протяжении всего периода лечения и примерно в течение 1 недели (5–6 периодов полураспада) после приема последней дозы. Если флуконазол применяется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема препарата, пациентку следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. На основании ретроспективных эпидемиологических исследований в качестве потенциальных рисков, связанных с однократным или повторным приемом 150 мг флуконазола в первом триместре беременности, были рассмотрены спонтанные аборт и врожденные аномалии. Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось (см. раздел «Особые указания»).

Лактация: применение в период лактации не рекомендуется.

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получавших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг в первом триместре, не выявили увеличения общего риска пороков развития плода. В одном крупном обсервационном когортном исследовании прием перорального флуконазола в первом триместре был связан с небольшим повышением риска скелетно-мышечных пороков развития, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими азолы местного применения, и примерно 4 дополнительных случая на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ от 1,05 до 1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ от 1,23 до 3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Нет данных о неблагоприятном влиянии флуконазола на способность управлять автомобилем или пользоваться механизмами.

Передозировка

Сообщалось о передозировке флуконазола, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки следует назначить симптоматическое лечение (с поддерживающими мерами и промыванием желудка при наличии клинических показаний). Флуконазол в значительной степени 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 клонические судороги иногда предшествовали летальному исходу.

Форма выпуска

По 4 таблетки в ПВХ/ПВДХ-Алю 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°C.

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.

Производственная площадка

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