



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: противогрибковые средства для системного применения.
Код АТХ: J02AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол является триазольным противогрибковым средством. Его основной механизм действия заключается в ингибировании деметилирования 14-альфа-ланостерола, опосредованного грибковым цитохромом P₄₅₀, что является важным этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола в мембране грибковых клеток и может быть причиной противогрибковой активности флуконазола. Было показано, что флуконазол является более селективным для ферментов цитохрома P₄₅₀ грибка, чем для различных ферментных систем цитохрома P₄₅₀ млекопитающих.

Флуконазол в дозе 50 мг в день до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме у мужчин или содержание стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол от 200 мг до 400 мг в день не оказывает клинически значимого влияния на эндогенные уровни стероидов или на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия с антипирином показывают, что одна или несколько доз флуконазола 50 мг не влияют на его метаболизм.

Чувствительность *in vitro*:

In vitro флуконазол проявляет противогрибковую активность против большинства клинически распространенных видов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон восприимчивости, в то время как *C. krusei* устойчив к флуконазолу.

Флуконазол также проявляет активность *in vitro* против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также эндемичные формы *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакокинетические / фармакодинамические свойства

В исследованиях на животных присутствовала корреляция между значениями МПК и эффективностью против экспериментальных микозов *Candida spp.* В клинических исследованиях существует почти 1:1 линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола.

Существует также прямая, хотя и несовершенная связь между AUC или дозой и успешным клиническим ответом при лечении орального кандидоза и в меньшей степени при лечении кандидемии. Аналогичным образом, эффективность лечения менее вероятна при инфекциях, вызванных штаммами с более высокой минимальной подавляющей концентрацией (МПК) флуконазола.

Механизмы резистентности

Candida spp. развила ряд механизмов резистентности к азольным противогрибковым агентам. Известно, что грибковые штаммы, которые развили один или несколько из этих механизмов резистентности, проявляют высокие минимальные подавляющие концентрации (МПК) к флуконазолу, что отрицательно влияет на *in vivo* и клиническую эффективность.

Имеются сообщения о суперинфекции с видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто по своей природе не восприимчивы к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В таких случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Пограничные значения резистентности микроорганизмов (по определению EUCAST)

На основе анализа фармакокинетических/фармакодинамических данных (ФК/ФД), чувствительности *in vitro* и клинического ответа, EUCAST-AFST (Европейский комитет по испытаниям антимикробной чувствительности - подкомитет по тестированию противогрибковой чувствительности) определил пограничные значения для флуконазола в отношении видов *Candida* (рациональный документ EUCAST Флуконазол (2007) - версия 2). Они были разделены на:

- значения, не связанные с видами - которые были определены главным образом на основе данных ФК/ФД и не зависели от распределений МПК по конкретным видам и
- значения, связанные с видами - для тех видов, которые наиболее часто встречаются у человека. Эти границы приведены в таблице ниже:

Противогрибковые	Видоспецифические предельные значения МПК (Ч≤/У>)					Видонеспецифические предельные значения ^A Ч≤/У>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

Ч = чувствительные, У = устойчивые

A = видонеспецифические значения, были определены главным образом на основе данных ФК/ФД и не зависят от распределения МПК конкретных видов. Они предназначены для использования только для организмов, у которых нет конкретных предельных значений.

-- = Испытание на чувствительность не рекомендуется, так как вид является плохой целью для лечения лекарственным средством.

IE = Недостаточно доказательств того, что рассматриваемый вид является хорошей мишенью для терапии лекарственным средством.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола при внутривенном и пероральном введении сходны.

Абсорбция

После перорального приема флуконазол хорошо абсорбируется, а уровни в плазме (и системная биодоступность) составляют более 90% по сравнению с уровнем, достигнутым при внутривенном введении. При приеме внутрь всасываемость не зависит от приема пищи.

Пиковые концентрации в плазме в состоянии голода наблюдаются между 0,5 и 1,5 часами после введения дозы. Концентрации в плазме пропорциональны дозе. 90% устойчивых уровней достигаются к 4-5 суткам при многократном приеме с частотой один раз в день. Применение ударной дозы (в 1-й день) в два раза превышающей обычную суточную дозу, обеспечивает достижение приблизительно до 90% устойчивых уровней в плазме на 2й день.

Распределение

Кажущийся объем распределения приближается к общему количеству воды в организме. Связывание с белками плазмы низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые биологические жидкости. Уровни флуконазола в слюне и мокроте аналогичны уровням в плазме. У пациентов с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют приблизительно 80% соответствующих уровней в плазме.

Высокая концентрация флуконазола в коже, превышающая концентрацию в сыворотке, достигается в роговом слое эпидермиса, эпидерма-дерма и в кожном поту. Флуконазол накапливается в роговом слое. При дозе 50 мг один раз в день концентрация флуконазола через 12 дней составляла 73 мкг/г и через 7 дней после прекращения лечения концентрация составляла 5,8 мкг/г. При дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 23,4 мкг/г и через 7 дней после окончания лечения, концентрация оставалась 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев приема дозы 150 мг один раз в неделю составила 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях, а через 6 месяцев после окончания терапии флуконазол все еще обнаруживался в образцах ногтей.

Биотрансформация

Флуконазол метаболизируется лишь в незначительной степени. Из радиоактивной дозы только 11% выделяется в измененной форме в моче. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. «Лекарственные взаимодействия»). Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Выведение

Период полувыведения из плазмы для флуконазола составляет около 30 часов. Основной путь экскреции - почечный, причем приблизительно 80% вводимой дозы обнаруживается в моче в виде неизмененного лекарственного препарата. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Нет доказательств циркулирующих метаболитов.

Длительный период полувыведения из плазмы обеспечивает основу для однократной терапии, один раз в день для вагинального кандидоза, и один раз в неделю для других показаний.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (уровень гломерулярной фильтрации <20 мл/мин) период полувыведения увеличился с 30 до 98 часов. Следовательно, необходимо уменьшить дозу. Флуконазол выводится гемодиализом и в меньшей степени перитонеальным диализом. После трех часов сеанса гемодиализа из крови удаляется около 50% флуконазола.

Фармакокинетика в период лактации

Фармакокинетическое исследование у десяти кормящих женщин, которые временно или надолго прекращали кормление грудью своих детей, оценивали концентрации флуконазола в плазме и грудном молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы флуконазола 150 мг. Флуконазол был обнаружен в материнском молоке при средней концентрации примерно 98% от количества в плазме матери. Средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л через 5,2 часа после введения дозы. Предполагаемая ежедневная потребляемая младенцем доза флуконазола из грудного молока (при условии среднего потребления молока 150 мл/кг/день) в зависимости от средней пиковой концентрации молока

составляет 0,39 мг/кг/сут, что составляет примерно 40% от рекомендуемой неонатальной дозы (<2 недели от рождения) или 13% рекомендованной детской дозы при кандидозе слизистой оболочки.

Фармакокинетика у детей

Фармакокинетические данные оценивались у 113 педиатрических пациентов в 5 исследованиях: 2 исследования однократных доз, 2 исследования многократных доз и исследование у недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не поддаются интерпретации по причине изменений способа введения формуляра во время исследования. Дополнительные данные были получены из исследования на гуманитарной основе.

После применения 2-8 мг/кг флуконазола детьми в возрасте от 9 месяцев до 15 лет АУС составляло около 38 мкг·ч/мл на единицу дозы 1 мг/кг. Средний период полувыведения флуконазола из плазмы в среднем составлял от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял приблизительно 880 мл/кг после многократных доз. После однократной дозы период полувыведения флуконазола из плазмы был выше и составлял около 24 часов. Это сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после однократного внутривенного введения 3 мг/кг детям от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения в этой возрастной группе составлял около 950 мл / кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями у недоношенных новорожденных. Средний возраст на момент приема первой дозы составлял 24 часа (диапазон 9-36 часов), а средний вес при рождении составлял 0,9 кг (диапазон 0,75-1,10 кг) у 12 недоношенных новорожденных со средней продолжительностью гестации около 28 недель. Семь пациентов завершили исследование, которым вводились 5 внутривенных инфузий флуконазола максимально по 6 мг/кг через каждые 72 часа. Средний период полувыведения (часы) составлял 74 (диапазон 44-185) на 1-й день, который уменьшался со временем до среднего значения 53 (диапазон 30-131) на 7-й день и 47 (диапазон 27-68) на 13-й день. Площадь под кривой (мкг·ч/мл) составляла 271 (диапазон 173-385) на 1-й день и увеличивалась со средним значением 490 (диапазон 292-734) на 7-й день и уменьшалась со средним значением 360 (диапазон 167- 566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070-1470) в 1-й день и увеличивался со временем до среднего значения 1184 (диапазон 510-2130) на 7-й и 1328 (диапазон 1040-1680) на 13-й день.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Фармакокинетическое исследование было проведено у 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших однократную дозу флуконазола 50 мг внутрь. Десять из этих пациентов одновременно получали диуретики. C_{max} составила 1,54 мкг / мл и наблюдалась через 1,3 часа после введения дозы. Среднее значение АУС составляло $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, а средний период полувыведения составил 46,2 часа. Эти значения фармакокинетических параметров выше, чем аналогичные значения для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Совместный прием диуретиков существенно не изменил значения АУС или C_{max} . Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент неизмененного лекарственного препарата в моче (0-24 ч, 22%) и значения почечного клиренса флуконазола (0,124 мл/мин/кг) для пожилых людей, как правило, были ниже чем у более молодых добровольцев. Таким образом, изменение распределения флуконазола у пожилых людей, по-видимому, связано с уменьшением почечных функциональных характеристик этой группы пациентов.

Показания к применению

Фуцис® показан при следующих грибковых инфекциях (см. раздел «Фармакодинамика»).

Взрослым для лечения:

- криптококковый менингит (см. «Особые указания»)

- кокцидиоидомикоз (см. «Особые указания»)
- инвазивный кандидоз
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода, кандидурию и хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- хронический оральный атрофический кандидоз (вызванный использованием зубного протеза), если гигиена полости рта или местное лечение недостаточны
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не подходит
- кандидозный баланит, когда местная терапия не подходит
- дерматомироз, включая дерматомироз стопы, дерматомироз гладкой кожи, паховый дерматомироз, разноцветный лишай и кожные кандидозные инфекции, когда показана системная терапия
- дерматофитный онихомироз (онихомироз), когда другие средства не подходят.

Взрослым для профилактики:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива
- рецидив кандидоза пищевода или ротоглотки у пациентов, инфицированных ВИЧ, которые подвергаются высокому риску рецидива
- уменьшение частоты рецидивирующего вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год)
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающими химиотерапию или у пациентов, получающих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. «Фармакодинамика»).

Детям и подросткам в возрасте от 6 до 17 лет:

Фуцис® показан для лечения кандидоза слизистых оболочек (ротоглотки, пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом. Фуцис® можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском повторения (см. «Особые указания»).

Терапия может быть начата до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований, однако, как только эти результаты станут доступными, необходимо соответствующим образом скорректировать антиинфекционную терапию.

Следует рассмотреть вопрос об официальном руководстве по надлежащему использованию противогрибковых средств.

Способ применения и дозы

Дозирование

Доза должна основываться на характере и тяжести грибковой инфекции. Лечение инфекций, требующих многократного дозирования, следует продолжать до тех пор, пока клинические параметры или лабораторные исследования не покажут, что симптомы активной грибковой инфекции исчезли. Неадекватная длительность лечения может привести к рецидиву активной инфекции.

Взрослые

Показания		Дозировка	Продолжительность лечения
Криптококкоз	- Лечение криптококкового	Ударная доза: 400 мг в 1-й день.	Обычно не менее 6-8 недель.

	менингита.	Последующая доза: 200-400 мг один раз в сутки	При угрожающих жизни инфекциях суточная доза может быть увеличена до 800 мг
	- Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива.	200 мг один раз в сутки	На неопределенное время при суточной дозе 200 мг
Кокцидиоидомикоз		200-400 мг один раз в сутки	От 11 месяцев до 24 месяцев или дольше в зависимости от пациента. При некоторых инфекциях и особенно при поражениях оболочек головного мозга может рассматриваться доза 800 мг ежедневно.
Инвазивный кандидоз		Ударная доза: 800 мг в первый день. Последующая доза: 400 мг один раз в день	В общем, рекомендуемая продолжительность терапии при кандидемии составляет 2 недели после первого отрицательного результата в культуре крови и улучшения симптомов и состояния, связанных с кандидемией.
Лечение кандидоза слизистых оболочек	- Кандидоз ротоглотки	Ударная доза: 200-400 мг в первый день. Последующая доза: 100 - 200 мг один раз в сутки	От 7 до 21 дня (до перехода в состояние ремиссии). Более длительные периоды лечения могут использоваться у пациентов с сильными нарушениями иммунной функции
	- Кандидоз пищевода	Ударная доза: 200-400 мг в первый день.	От 14 до 30 дней (пока кандидоз пищевода не

		Последующая доза: 100-200 мг один раз в сутки.	перейдет в состояние ремиссии). Более длительные периоды лечения могут использоваться у пациентов с сильными нарушениями иммунной функции
	- Кандидурия	200-400 мг один раз в сутки	От 7 до 21 дня. Более длительные периоды лечения могут использоваться у пациентов с сильными нарушениями иммунной функции
	- Хронический атрофический кандидоз	50 мг один раз в сутки	14 дней
	- Хронический слизисто-кожный кандидоз	50-100 мг один раз в сутки	До 28 дней. Более длительные периоды лечения могут использоваться у пациентов с сильными нарушениями иммунной функции
Профилактика рецидива кандидоза слизистой оболочки у пациентов, инфицированных ВИЧ с высоким риском рецидива	- Кандидоз ротоглотки	100-200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	Неопределенный период для пациентов с хронической иммуносупрессией
	- Кандидоз пищевода	100-200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	Неопределенный период для пациентов с хронической иммуносупрессией
Генитальный кандидоз	- Острый вагинальный кандидоз - Кандидозный баланит	150 мг	Разовая доза
	- Лечение и профилактика рецидивирующего вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год).	150 мг каждый третий день в общей сложности 3 дозы (день 1, 4 и 7), а затем 150 мг один раз в неделю в качестве поддерживающей дозы	Поддерживающая доза: 6 месяцев.

Дерматомикоз	- дермофития стопы, - трихофития гладкой кожи, - дерматомикоз паховый, - кандидозные инфекции	150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день	От 2 до 4 недель, дермофития стопы может потребовать лечения на срок до 6 недель
	- разноцветный лишай	300-400 мг один раз в неделю	От 1 до 3 недель
		50 мг один раз в день	От 2 до 4 недель
	- дерматофитный онихомикоз (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	- Лечение следует продолжать до тех пор, пока не отрастет инфицированный ноготь (рост неинфицированного ногтя). Повторный рост ногтей на руках и ногтей на ногах обычно требует от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, темпы роста могут сильно различаться у людей и по возрасту. После успешного лечения длительных хронических инфекций ногти иногда остаются обезображенными.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией		200 - 400 мг один раз в день	Лечение должно начаться за несколько дней до предполагаемого начала нейтропении и продолжаться в течение 7 дней после выздоровления после нейтропении, после того, как количество нейтрофилов повысится выше 1000 клеток на мм ³ .

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Дозировка должна быть скорректирована на основе функции почек (см. «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность

Флуконазол преимущественно выводится с мочой в виде неизмененного активного вещества. Никаких корректировок в терапии с однократным приемом не требуется. У пациентов (включая детский возраст) с нарушенной функцией почек, которым показано получение многократных доз флуконазола, следует назначать начальную дозу от 50 до 400 мг на основе рекомендуемой суточной дозы по показаниям. После этой начальной ударной дозы суточная доза (согласно показаниям) должна основываться на следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (нет гемодиализа)	50%
Гемодиализ	100% после каждого гемодиализа

Пациенты на гемодиализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого гемодиализа. В дни без диализа пациенты должны получать сниженную дозу в соответствии с клиренсом креатинина.

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные данные у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому флуконазол следует вводить с осторожностью пациентам с дисфункцией печени (см. «Особые указания».)

Дети

Максимальная доза 400 мг в день не должна быть превышена в педиатрической популяции. Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, продолжительность лечения основывается на клиническом и микологическом ответе. Фуцис® принимается в виде разовой суточной дозы. Для детей с нарушенной функцией почек см. дозировку в разделе «Почечная недостаточность». Фармакокинетика флуконазола не изучалась у детей с почечной недостаточностью.

Дети (от 6 до 11 лет):

Показания	Дозировка	Рекомендации
- Кандидоз слизистых оболочек	Начальная доза: 6 мг/кг Последующая доза: 3 мг/кг один раз в день	Начальная доза может быть использована в первый день для более быстрого достижения стабильных уровней
- Инвазивный кандидоз - Криптококковый менингит	Доза: от 6 до 12 мг/кг один раз в день	В зависимости от тяжести заболевания
- Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива	Доза: 6 мг/кг один раз в день	В зависимости от тяжести заболевания

- Профилактика кандидоза у пациентов с ослабленным иммунитетом	Доза: от 3 до 12 мг/кг один раз в день	В зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении см. раздел «Дозировка», подраздел «Взрослые»
--	--	--

Подростки (от 12 до 17 лет):

В зависимости от веса и пубертатного развития, лицо, назначающее препарат должно определить, какой тип дозировки (взрослые или дети) является наиболее подходящим. Клинические данные показывают, что у детей более высокий клиренс флуконазола, чем у взрослых. Доза 100, 200 и 400 мг у взрослых соответствует дозе 3, 6 и 12 мг/кг у детей для получения сопоставимого системного воздействия.

Безопасность и эффективность показания для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Текущие доступные данные по безопасности для других педиатрических показаний описаны в разделе «Побочные эффекты». Если лечение генитального кандидоза крайне важно у подростков (от 12 до 17 лет), то дозировка должна быть такой же, как и у взрослых.

Способ введения

Таблетки следует проглатывать целиком и независимо от приема пищи.

Побочные действия

Чаще всего (> 1/10) сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Следующие побочные реакции наблюдались и о них сообщалось при лечении флуконазолом со следующей частотой: Очень часто ($\geq 1 / 10$); часто (от 1/100 до <1/10); не часто (от $\geq 1 / 1000$ до <1/100); редко (от 1/10 000 до <1/10000); очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Системный класс органов	Часто	Не часто	Редко	Не известно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
Психические расстройства		Сонливость, бессонница		
Нарушения со стороны	Головная боль	Припадки, парестезия,	Тремор	

нервной системы		головокружение, расстройство вкуса		
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Вертиго		
Нарушения со стороны сердца			Желудочковая тахикардия типа «пируэт» см. «Особые указания», Удлинение интервала QT см. «Особые указания»	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, скопление газа в желудке, сухость во рту		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, см. «Особые указания», повышение уровня аспартатаминотрансферазы см. «Особые указания», повышение уровня щелочной фосфатазы в крови см. раздел «Особые указания».	Холестаз см. «Особые указания», желтуха см. «Особые указания», высокий уровень билирубина см. раздел «Особые указания».	Печеночная недостаточность см. «Особые указания», гепатоцеллюлярный некроз см. «Особые указания», гепатит см. «Особые указания», гепатоцеллюлярное поражение печени см. раздел «Особые указания».	
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	Сыпь см. «Особые указания»	Лекарственное высыпание* см. «Особые указания», крапивница см. «Особые указания», зуд, повышенная потливость	Токсический эпидермальный некролиз см. «Особые указания», Синдром Стивенса-Джонсона см. «Особые указания», острый	Реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и

			генерализованный экзантематозный пустулез см. «Особые указания», дерматит эксфолиативный, ангиоотек, отек лица, алопеция	системными симптомами (DRESS)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость, недомогание, астения, повышение температуры тела		

* включая фиксированное лекарственное высыпание

Дети

Характер и частота побочных реакций и лабораторных аномалий, зарегистрированных во время клинических испытаний у детей, исключая показатель генитального кандидоза, сопоставимы с показателями у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу, к азольным соединениям или к любому вспомогательному веществу.

Совместное применение терфенадина противопоказано пациентам, получающим Фуцис® в больших дозах 400 мг в день или выше, на основании результатов исследования взаимодействий с высокими дозами. Совместное применение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и которые метаболизируются цитохромом P₄₅₀ (CYP) 3A4, такие как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин, противопоказаны пациентам, получающим флуконазол см. «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия».

Дети до 6 лет.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение следующих лекарственных средств противопоказано

Цизаприд: Сообщалось о таких неблагоприятных случаях со стороны сердца, как желудочковая тахикардия типа «пируэт» у пациентов, которым были назначены флуконазол и цизаприд. В контролируемом исследовании было установлено, что совместное применение флуконазола 200 мг один раз в день и цизаприда 20 мг четыре раза в день дают значительное увеличение уровней цизаприда в плазме и удлинение интервала QTc. Совместное лечение флуконазолом и цизапридом противопоказано (см. «Противопоказания»).

Терфенадин: По причине возникновения серьезных нарушений ритма сердца, вторичных, связанных с удлинением интервала QTc у пациентов, получавших азольные противогрибковые средства в сочетании с терфенадином, были проведены исследования по взаимодействию. В одном исследовании с суточной дозой флуконазола 200 мг не выявлялось

удлинение интервала QTс. Другое исследование с суточной дозой флуконазола 400 мг и 800 мг показало, что флуконазол, принимаемый в дозах 400 мг в день или более, значительно увеличивает уровень терфенадина в плазме при одновременном приеме. Совместное использование флуконазола в дозах 400 мг или более с терфенадином противопоказано (см. «Противопоказания»). Следует тщательно контролировать совместное применение флуконазола в дозах ниже 400 мг в день с терфенадином.

Астемизол: Совместное применение флуконазола с астемизолом может уменьшить клиренс астемизола. Результатом увеличения концентрации астемизола в плазме может стать удлинение QT и редкие проявления пируэтной желудочковой тахикардии. Совместное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пимозид: Хотя не изучалось *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола с пимозидом может привести к ингибированию метаболизма пимозида. Увеличение концентрации пимозида в плазме может привести к продлению интервала QT и редким проявлениям пируэтной желудочковой тахикардии. Совместное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. «Противопоказания»).

Хинидин: Хотя не изучалось *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола с хинидином может привести к ингибированию метаболизма хинидина. Использование хинидина связано с удлинением интервала QT и, редко с появлением желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. «Противопоказания»).

Эритромицин: Одновременное применение флуконазола и эритромицина может увеличить риск кардиотоксичности (удлиненный интервал QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, вызвать внезапную сердечную смерть. Совместное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. «Противопоказания»).

Не рекомендуется совместное применение следующих лекарственных средств:

Галофантрин: флуконазол может увеличить концентрацию галофантрина в плазме из-за ингибирующего действия на CYP3A4. Совместное применение флуконазола и галофантрина может увеличить риск кардиотоксичности (удлиненный интервал QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, вызвать внезапную сердечную смерть. Подобную комбинацию следует избегать (см. «Особые указания»).

Совместное применение с осторожностью:

Амиодарон: Сопутствующее применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Следует проявлять осторожность при необходимости применения флуконазола и амиодарона, особенно при высокой дозе флуконазола (800 мг).

Сопутствующее применение следующих лекарственных средств с предосторожностью и коррекцией дозы:

Влияние других лекарственных препаратов на флуконазол

Рифампицин: Сопутствующее применение флуконазола и рифампицина приводило к уменьшению AUC на 25% и сокращению периода полувыведения флуконазола на 20%. У пациентов, получающих одновременно рифампицин, следует учитывать увеличение дозы флуконазола.

Изучение взаимодействия показало, что при пероральном применении флуконазола с пищей, циметидином, антацидами или после общего облучения организма при трансплантации костного мозга не происходит клинически значимого ухудшения абсорбции флуконазола.

Гидрохлоротиазид. В исследовании фармакокинетического взаимодействия совместное назначение гидрохлоротиазида в больших дозах здоровым добровольцам, получающим флуконазол, увеличивало концентрацию флуконазола в плазме на 40%. Такое влияние не должно приводить к изменению режима приема флуконазола у пациентов, получающих диуретики одновременно.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Флуконазол является умеренным ингибитором цитохрома P₄₅₀ (CYP) изоферментов 2C9 и 3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/задокументированным взаимодействиям, упомянутым ниже, существует риск увеличения концентрации в плазме других соединений, метаболизируемых CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, совместно с флуконазолом. Поэтому следует соблюдать осторожность при использовании этих комбинаций, и пациенты должны тщательно контролироваться. Эффект ингибирования фермента флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после прекращения лечения флуконазолом из-за длительного периода полувыведения флуконазола см. раздел «Противопоказания».

Альфентанил: При одновременном лечении флуконазолом (400 мг) и внутривенным альфентанилом (20 мкг / кг) у здоровых добровольцев, альфентанил увеличивал площадь под кривой (AUC) в 2 раза, вероятно, путем ингибирования CYP3A4. Может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол увеличивает эффект амитриптилина и нортриптилина. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин могут быть измерены в начале комбинированной терапии и через одну неделю. Доза амитриптилина/нортриптилина должна быть скорректирована, если необходимо.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В у инфицированных нормальных и иммуносупрессированных мышей показало следующие результаты: небольшой противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутрочерепной инфекции с *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух лекарственных препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в этих исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты: в постмаркетинговых исследованиях, как и в случае приема других противогрибковых азольных соединений, сообщалось о случаях кровотечения (кровоподтеки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена) в связи с увеличением протромбинового времени у пациентов, получавших флуконазол одновременно с варфарином. При одновременном лечении флуконазолом и варфарином протромбиновое время было увеличено до 2 раз, вероятно, из-за ингибирования метаболизма варфарина через CYP2C9. У пациентов, получающих антикоагулянты типа кумарина или индандиола одновременно с флуконазолом, следует тщательно контролировать время протромбина. Может потребоваться корректировка дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам, триазолам: После перорального введения мидазолама флуконазол приводил к значительному увеличению концентраций мидазолама и психомоторных эффектов. Совместное применение флуконазола 200 мг и мидазолама 7,5 мг перорально увеличивало значение AUC мидазолама и период полувыведения в 3,7 раза и 2,2 раза соответственно. Флуконазол 200 мг в день при одновременном применении триазолама 0,25 мг перорально увеличивало значение AUC триазолама и период полувыведения в 4,4 раза и в 2,3 раза соответственно. Потенцированные и продолжительные эффекты триазолама наблюдались при одновременном лечении флуконазолом. Если сопутствующая терапия бензодиазепином необходима пациентам, получающих флуконазол, следует рассматривать уменьшение дозы бензодиазепина, и пациентов следует надлежащим образом контролировать.

Карбамазепин: флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и увеличивает содержание карбамазепина в сыворотке на 30%. Существует риск развития токсичности карбамазепина. Коррекция дозы карбамазепина может потребоваться в зависимости от оценки концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются посредством CYP3A4. Флуконазол имеет потенциал для увеличения системного воздействия антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется регулярный мониторинг нежелательных эффектов.

Целекоксиб: при одновременном лечении флуконазолом (200 мг в день) и целекоксибом (200 мг) показатели C_{max} и AUC целекоксиба увеличились на 68% и 134% соответственно. В сочетании с флуконазолом необходимо применять половину дозы целекоксиба.

Циклофосфамид: комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к увеличению содержания билирубина в сыворотке и креатинина сыворотки. Комбинацию можно использовать, принимая во внимание повышенный риск увеличения уровня билирубина и сывороточного креатинина.

Фентанил: Сообщалось об одном фатальном случае интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия фентанила с флуконазолом. Кроме того, у здоровых добровольцев флуконазол значительно замедляет выделение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести к угнетению дыхания. Пациентам следует внимательно следить за потенциальным риском развития угнетения дыхания. Может потребоваться корректировка дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: риск миопатии и рабдомиолиза увеличивается при совместном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются посредством CYP3A4, такими как аторвастатин и симвастатин, или посредством CYP2C9, например, флувастатин. При необходимости проведения совместной терапии, пациент должен наблюдаться на предмет симптомов миопатии и рабдомиолиза, и необходимо контролировать креатинкиназу. Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить, если наблюдается заметное увеличение креатинкиназы, диагностируется или подозревается миопатия/рабдомиолиз.

Олапариб: Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрации олапариба в плазме, поэтому совместное применение не рекомендуется. Если комбинацию нельзя избежать, ограничьте дозу олапариба до 200 мг два раза в день.

Иммуносупрессоры (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус)

Циклоспорин: флуконазол значительно увеличивает концентрацию и значение AUC циклоспорина. При одновременном лечении флуконазолом в дозе 200 мг в сутки и циклоспорином (2,7 мг/кг/день) наблюдалось увеличение площади под кривой циклоспорина в 1,8 раза. Эта комбинация может быть использована при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации в плазме крови.

Эверолимус: Несмотря на то, что флуконазол не изучался *in vitro* или *in vivo*, флуконазол может увеличить концентрацию эверолимуса в сыворотке путем ингибирования CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол увеличивает концентрацию сиролимуса в плазме, предположительно, путем ингибирования метаболизма сиролимуса через CYP3A4 и P-гликопротеин. Эта комбинация может использоваться с корректировкой дозы сиролимуса в зависимости от показателей эффекта/концентрации.

Такролимус: флуконазол может увеличить концентрацию такролимуса в плазме до 5 раз при пероральном применении, по причине ингибирования метаболизма такролимуса посредством CYP3A4 в кишечнике. Никаких существенных фармакокинетических изменений не наблюдалось при введении такролимуса внутривенно. Повышенные уровни такролимуса связывают с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального приема следует уменьшать в зависимости от концентрации такролимуса в плазме крови.

Лосартан: флуконазол ингибирует метаболизм лосартана в его активный метаболит (Е-31 74), отвечающего за большую часть антагонизма рецепторов ангиотензина II, который

происходит при применении лосартана. У пациентов необходимо постоянно контролировать артериальное давление.

Метадон: флуконазол может повысить концентрацию метадона в плазме крови. Может потребоваться корректировка дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: C_{\max} и значение AUC флурбипрофена увеличивались на 23% и 81%, соответственно, при совместном приеме с флуконазолом по сравнению с применением только флурбипрофена. Аналогично, при приеме флуконазола совместно с рацемическим ибупрофеном (400 мг), C_{\max} и AUC фармакологически активного изомера [S - (+) - ибупрофен] были увеличены на 15% и 82% соответственно, по сравнению с этими показателями при приеме только рацемического ибупрофена.

Несмотря на то, что флуконазол не был изучен специально, флуконазол может увеличить системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется регулярное наблюдение за побочными действиями и токсичностью, связанных с НПВС. Может потребоваться корректировка дозы НПВС.

Фенитоин: флуконазол ингибирует печеночный метаболизм фенитоина. Совместное повторное введение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно вызывало увеличение AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{\min} на 128%. При совместном применении уровни концентрации фенитоина в сыворотке следует контролировать, чтобы избежать токсичности фенитоина.

Преднизон: Сообщалось о случае, когда у пациента с трансплантацией печени при лечении преднизолом развилась острая недостаточность коры надпочечников после прекращения трехмесячной терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола предположительно вызвало усиленную активность CYP3A4, что привело к увеличению метаболизма преднизона. Пациентам, получающим длительное лечение флуконазолом и преднизолом, следует тщательно контролировать недостаточность коры надпочечников при прекращении приема флуконазола.

Рифабутин: Флуконазол увеличивает концентрацию рифабутина в плазме, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. Имеются сообщения об увеитах у пациентов, которым были назначены флуконазол и рифабутин. При комбинированной терапии следует учитывать симптомы токсичности рифабутина.

Саквинавир: Флуконазол увеличивает AUC и C_{\max} саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за ингибирования метаболизма саквинавира под действием CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучено и может быть более выраженным. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

Сульфонилмочевина: Было показано, что у здоровых добровольцев флуконазол одновременно с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) продлевает период их полувыведения из плазмы. Регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови и соответствующее снижение дозы сульфонилмочевины рекомендуется при совместном назначении.

Теofilлин: в плацебо контролируемом исследовании взаимодействия, введение флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней приводило к уменьшению среднего значения клиренса теofilлина на 18%. Пациенты, получающие теofilлин в высоких дозах или при повышенном риске токсичности теofilлина, должны наблюдаться на признаки токсичности теofilлина при приеме флуконазола. Терапия должна быть изменена при появлении признаков токсичности.

Алкалоид барвинка: Вероятно, флуконазол может увеличить уровни алкалоидов барвинка в плазме (например, винкристин и винбластин) и привести к нейротоксичности, что, возможно, связано с ингибирующим действием на CYP3A4.

Витамин А: Основываясь на случае сообщения от одного пациента, получавшего комбинированную терапию транс-ретиноевой кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, нежелательный эффект, связанный с ЦНС, развился в виде псевдоопухоли головного мозга, которая исчезла после прекращения лечения флуконазолом. Эта комбинация может быть использована, с учетом возможных нежелательных эффектов, связанных с ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): Совместное применение внутрь вориконазола (400 мг каждые 12 ч в течение 1 дня, затем 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и перорального флуконазола (400 мг на 1-й день, затем 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых мужчин привели к увеличению C_{max} и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Уменьшение дозы и/или частоты приёма вориконазола и флуконазола, устраняющие этот эффект, не были установлены. Мониторинг побочных эффектов, связанных с вориконазолом, рекомендуется, если вориконазол используется последовательно после флуконазола.

Зидовудин: флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно, в связи с снижением клиренса зидовудина на 45% при пероральном применении. Период полувыведения зидовудина также продлевался примерно на 128% после комбинированной терапии флуконазолом. Пациенты, получающие эту комбинацию, должны наблюдаться на предмет развития побочных реакций, связанных с зидовудином. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: открытое рандомизированное трехстороннее перекрестное исследование у 18 здоровых добровольцев оценивало влияние одной дозы азитромицина в дозе 1200 мг перорально на фармакокинетику одной дозы перорального приема флуконазола 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Не было никакого существенного фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Оральные контрацептивы: два фармакокинетических исследования с комбинированным пероральным контрацептивом были выполнены с использованием нескольких доз флуконазола. Не было значимых эффектов на уровень гормонов при дозе флуконазола 50 мг, тогда как при 200 мг в день AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела были увеличены на 40 и 24% соответственно. Таким образом, многократное использование флуконазола в этих дозах вряд ли повлияет на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор: совместное применение ивакафтора, регулятора трансмембранной проводимости потенцирующего действия (CFTR), повышало уровни экспозиции ивакафтора в 3 раза и гидроксиметил-ивакафтор (M1) в 1,9 раза. Для пациентов, принимающих сопутствующие умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижать дозу ивакафтора до 150 мг один раз в день.

Особые указания

Стригущий лишай

Флуконазол изучался для лечения, *стригущего лишая* у детей. Было показано, что он не превосходит гризеофульвин в эффективности, а общий показатель успеха лечения составляет менее 20%. Поэтому Фуцис® не следует использовать для лечения *стригущего лишая*.

Криптококкоз

Доказательства эффективности флуконазола при лечении криптококкоза иной локализации (например, легочного и кожного криптококкоза) ограничены, поэтому рекомендаций по дозированию нет.

Глубокие эндемические микозы

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других форм эндемических микозов, таких как *паракокцидиоидомикоз*, *кожнолимфатический споротрихоз* и *гистоплазмоз*, ограничены, что препятствует конкретным рекомендациям по дозированию.

Почечная система

Фуцис® следует применять с осторожностью пациентам с почечной дисфункцией (см. «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечников

Известно, что кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность, подобное применимо, хотя и редко, к флуконазолу. Надпочечниковая недостаточность, связанная с сопутствующим лечением преднизоном (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Гепатобилиарная система

Фуцис® следует применять с осторожностью пациентам с дисфункцией печени.

Прием флуконазола ассоциировался с редкими случаями возникновения серьезной печеночной токсичности, в том числе со смертельным исходом, прежде всего у пациентов с серьезными основными заболеваниями. В случаях гепатотоксичности, связанной с флуконазолом, не наблюдалось явной связи с общей суточной дозой, продолжительностью терапии, полом или возрастом пациента. Гепатотоксичность флуконазола обычно была обратимой при прекращении терапии.

Пациенты, у которых наблюдаются аномальные результаты функциональных печеночных проб во время терапии флуконазолом, должны тщательно контролироваться на развитие более серьезного повреждения печени.

Пациент должен быть проинформирован о симптомах серьезного влияния на печень (в основном астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таких случаях лечение флуконазолом следует немедленно прекратить, и пациент должен проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Некоторые азолы, включая флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT через ингибирование потока калиевых каналов выпрямления (I_{kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилено посредством ингибирования цитохрома P₄₅₀ (CYP) 3A4. Во время постмаркетингового наблюдения были очень редкие случаи удлинения QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, принимавших флуконазол. Эти отчеты включали тяжелобольных пациентов с множественными смешанными факторами риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения обмена электролитов и сопутствующее лечение, которые, возможно, также имели влияние. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий и желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Фуцис® следует применять с осторожностью пациентам с потенциально проаритмическими состояниями.

Совместное применение других лекарственных препаратов, которые могут продлевать интервал QT и которые метаболизируются посредством цитохрома P₄₅₀ (CYP) 3A4, противопоказаны (см. «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Галофантрин

Было показано, что галофантрин увеличивает интервал QTc в рекомендуемой терапевтической дозе и является субстратом CYP3A4. Поэтому использование флуконазола и галофантрина совместно не рекомендуется, см. «Лекарственные взаимодействия».

Дерматологические реакции

Во время лечения флуконазолом у пациентов редко развивались такие эксфолиативные кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций на многие лекарственные средства. Если у пациента, получающего лечение от поверхностной грибковой инфекции, появляется сыпь, которая считается обусловленной флуконазолом, дальнейшую терапию этим лекарственным средством следует прекратить. Если у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями развиваются высыпания, таких пациентов следует тщательно контролировать, а терапию флуконазолом прекратить, если развиваются буллезные поражения или мультиформная эритема.

Повышенная чувствительность

В редких случаях сообщалось об анафилаксии (см. «Противопоказания»).

Цитохром P₄₅₀

Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором CYP2C19. Пациенты, которые одновременно принимали лечение препаратом Фуцис® и лекарственными средствами с узким терапевтическим диапазоном, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, должны находиться под наблюдением (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Терфенадин

Совместное применение флуконазола в дозах ниже 400 мг в день с терфенадином следует тщательно контролировать, см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия».

Вспомогательные вещества

Таблетки содержат моногидрат лактозы. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, недостаточность лактозы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны принимать данный лекарственный препарат.

Беременность и лактация

Беременность

Обзорное исследование показало повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра.

Имеются сообщения о множественных врожденных аномалиях (включая брахицефалию, дисплазию ушей, гигантский передний родничок, бедренные искривления и лучеплечевой синостоз) у младенцев, матери которых лечились от кокцидиоидомикоза в течение как минимум трех или более месяцев с высокими дозами (400-800 мг в день) флуконазола. Связь между применением флуконазола и этими эффектами неясна.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Флуконазол в стандартных дозах и краткосрочных методах лечения не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда это явно необходимо.

Флуконазол в высоких дозах и/или длительными курсами лечения не должен применяться во время беременности, кроме случаев потенциально опасных для жизни инфекций.

Лактация

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации, аналогичной концентрации в плазме, см. раздел «Фармакокинетика». Кормление грудью может быть продолжено после приема однократной дозы флуконазола 150 мг. Грудное вскармливание не рекомендуется после повторного применения или после высокой дозы флуконазола. Следует учитывать значимость грудного вскармливания для развития и здоровья, наряду с клинической необходимостью в препарате Фуцис® для матери и любыми возможными неблагоприятными последствиями от применения препарата Фуцис® для грудного ребенка или состояния здоровья матери.

Фертильность

Флуконазол не влиял на фертильность самок или самцов крыс.

Способность управлять транспортным средством и другими механизмами

Не было проведено исследований влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или использовать механизмы.

Следует предупреждать пациентов о возможности головокружения или судорог (см. «Побочные действия») при приеме Фуцис[®], и рекомендовать воздержаться от управления автотранспортом и работы со сложными механизмами, если возникает какой-либо из этих симптомов.

Передозировка

Симптомы:

Сообщалось о передозировке флуконазолом. Сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

Лечение:

В случае передозировки, симптоматическое лечение, в т.ч. поддерживающая терапия и промывание желудка, если необходимо, может быть эффективным.

Флуконазол в основном выводится с мочой, поэтому принудительный диурез, вероятно, увеличит скорость выведения. Трехчасовой сеанс гемодиализа снижает уровень в плазме примерно на 50%.

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°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес:

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

Наименование и адрес организации, принимающей жалобы (предложения) о качестве лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ИП ООО «BARAKA DORI FARM»

100100, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.

Тел.: + 998 (78) 150 97 97; факс: +998 (78) 150 97 87

Сот.: +99893 388 87 82;

E-mail: pv@kusum.uz