



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**  
**ФУЦИС®**  
**FUSYS®**

**Торговое название препарата:** Фуцис®

**Действующее вещество (МНН):** флуконазол

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав:**

Каждые 100 мл раствора содержат:

**активное вещество:** флуконазол USP - 200 мг

**вспомогательные вещества:** раствор натрия хлорида 0.9%, вода для инъекций

**Описание:** прозрачный раствор от бесцветного до слегка желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

**Код ATX:** J02AC01

**Фармакологические свойства**

**Фармокодинамика**

**Механизм действия**

Флуконазол - триазольное противогрибковое средство. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембранный грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем к различным системам ферментов цитохрома Р450 млекопитающих.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны при внутривенном и пероральном применении.

**Всасывание**

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови (системная биодоступность) превышает 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при внутривенном введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пик концентрации в плазме крови достигается через 0,5–1,5 ч после приема препарата натощак. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на 4-5-й день лечения при однократном ежедневном применении препарата. Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей суточную дозу, позволяет достичь равновесную концентрацию в плазме на уровне 90% ко 2-му дню применения.

**Распределение**

Объем распределения приблизительно равен общему содержанию воды в организме.

**Связывание с белками плазмы крови низкое (11–12%).**

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в СМЖ достигает 80% концентрации в плазме крови. Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие плазменные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения

лечения — все еще 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7-й день лечения составляет 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляет 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляет 1,8 мкг/г — у лиц с заболеваниями ногтей; флуконазол определяется в образцах ногтей через 6 мес после завершения терапии.

#### **Биотрансформация**

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента 2C19.

#### **Выведение**

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 ч. Большая часть препарата выделяется почками, причем 80% введенной дозы выявляют в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не выявлено. Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет однократно применять препарат при вагинальном кандидозе, а также 1 раз в неделю при других показаниях.

#### **Показания к применению**

Фуцис® показан при следующих грибковых инфекциях:

Фуцис® показан для лечения таких заболеваний у взрослых, как:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидоз; инвазивные кандидозы;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротовоглотки и кандидоз пищевода, кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств.
- Фуцис® показан для профилактики таких заболеваний у взрослых, как:
  - рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
  - рецидив кандидоза ротовоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ с высоким риском его развития;
  - профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или больных, у которых применена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

Фуцис® показан для лечения таких заболеваний у новорожденных, детей, начинающих ходить, детей и подростков возрастом от 0 до 17 лет, как:

Фуцис® показан для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротовоглотки, кандидоз пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Фуцис® может быть применен для поддерживающей терапии для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

#### **Способ применения и дозы**

Фуцис® применяют перорально или путем в/в инфузии. Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в коррекции суточной дозы препарата при изменении пути его применения с в/в на пероральный и наоборот.

Вводить инфузию необходимо внутривенно, скорость не должна превышать 10 мл/мин.

Фуцис® смешивают с 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида для инфузии. В каждого 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . т.к. Фуцис доступен в в

виде разбавленного раствора натрия хлорида, для больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Суточная доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. При необходимости многократного применения препарата лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

#### *Взрослые*

| <u>Показания</u>                   |  | <u>Дозы</u>   | <u>Продолжительность лечения</u>   |
|------------------------------------|--|---|--|
| <b>Криптококкоз</b>                | Лечение криптококкового менингита  | Ударная доза: 400 мг в 1-й день. Последующая доза: 200–400 мг/сут       | Обычно не менее 6–8 нед. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно повысить до 800 мг   |
|                                    | Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития | 200 мг/сут  | Продолжительность лечения не ограничена при применении дозы 200 мг/сут   |
| <b>Кокцидиоидоз</b>                |  | 200–400 мг/сут  | 11–24 мес или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут                  |
| <b>Инвазивные кандидозы</b>        |  | Ударная доза: 800 мг в 1-й день.<br>Последующая доза: 400 мг/сут        | Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 нед после первых отрицательных результатов культуры клеток крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. |
| <b>Кандидоз слизистых оболочек</b> | Кандидоз ротовоглотки  | Ударная доза: 200–400 мг в 1-й день<br>Последующая доза: 100–200 мг/сут | 7–21 день (до достижения ремиссии кандидоза ротовоглотки). Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить  |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   | Кандидоз пищевода                              | Ударная доза: 200–400 мг в 1-й день<br>Последующая доза: 100–200 мг/сут | 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить                                 |
|   | Кандидурия                                     | 200–400 мг/сут  | 7–21 день. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить  |
|   | Хронический атрофический кандидоз              | 50 мг/сут   | 14 дней  |
|   | Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек | 50–100 мг/сут   | До 28 дней. Для пациентов с тяжелой инфекцией или иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить   |
| Предупреждение рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития | Кандидоз ротовоглотки                          | 100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю                               | В течение неограниченного времени для пациентов с хроническим сниженным иммунитетом  |
|   | Кандидоз пищевода                              | 100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю                               | В течение неограниченного времени для пациентов с хроническим сниженным иммунитетом  |
| Профилактика кандидозных инфекций   |  | 200–400 мг  | Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов $>1000/\text{мм}^3$ . |

*Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста*

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. «Почечная недостаточность»).

*Почечная недостаточность:*

Фуцис® выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При разовом применении корректировать дозу не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного приема препарата в 1-й

день лечения следует применять начальную дозу 50–400 мг в зависимости от рекомендованной ежедневной дозы при определенных показаниях. После ударной дозы, суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с нижеследующей таблицей

| Клиренс креатинина, мл/мин | Доля от рекомендуемой дозы, % |
|----------------------------|-------------------------------|
| >50                        | 100%                          |
| ≤50 (без диализа)          | 50%                           |
| Регулярный диализ          | 100 % (после каждого диализа) |

Пациенты, которые находятся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированную в зависимости от клиренса креатинина.

#### Печеночная недостаточность

Флуконазол следует применять с осторожностью у лиц с нарушениями функции печени, поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно.

#### Дети

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг у детей.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Фуцис® применяют 1 раз в сутки.

Для дозировки препарата детям с нарушением функции почек см. «Почекная недостаточность». Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью (для “Доношенных новорожденных”, у которых почки часто являются незрелыми, см. таблицу ниже).

*Новорожденные, дети, начинающие ходить, и дети (возрастом от 28 дней до 11 лет)*

| Показания  | Доза   | Рекомендации   |
|--|--|--|
| Кандидоз слизистых оболочек  | Начальная доза — 6 мг/кг.<br>Поддерживающая доза — 3 мг/кг/сут | Начальную дозу можно применять в 1-й день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации |
| Инвазивные кандидозы<br>Криптококковый менингит  | 6–12 мг/кг/сут   | В зависимости от степени тяжести заболевания   |
| Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития | 6 мг/кг/сут  | В зависимости от степени тяжести заболевания   |
| Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом   | 3–12 мг/кг/сут   | В зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых)      |

#### Подростки (от 12 до 17 лет)

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является оптимальной для пациента. Клинические данные показывают, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению со взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг у взрослых и доз 3, 6 и 12 мг /кг у детей приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

#### Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней):

У новорожденных флуконазол выводится медленно.

Имеется мало фармакокинетических данных в поддержку доз для доношенных новорожденных

| <u>Возраст</u>                                  | <u>Дозы</u>   | <u>Рекомендации</u>  |
|---|---|--|
| Доношенные новорожденные:<br>(от 0 до 14 дней)  | Та же доза в мг/кг, что и для новорожденных, детей, начинающих ходить, и детей - каждые 72 часа.  | Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 часа.  |
| Доношенные новорожденные:<br>(от 15 до 27 дней) | Та же доза в мг/кг, что и для новорожденных, детей, начинающих ходить, и детей - каждые 48 часов. | Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 часов. |

### **Побочные действия**

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, ( $>1/10$ ) являются головная боль, боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня АлАТ, АсАТ и ЩФ в плазме крови и сыпь.

Наблюдались следующие побочные реакции со следующей частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

| <b>Класс системы органов</b>                     | <b>Часто</b>                                   | <b>Нечасто</b>  | <b>Редко</b>  |
|--|--|---|---|
| Со стороны системы крови и лимфатической системы |  | Анемия  | Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения                     |
| Со стороны иммунной системы                      |  |   | Анафилаксия   |
| Метаболические и алиментарные нарушения          |  | Снижение аппетита                                     | Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия                     |
| Психические нарушения                            |  | Бессонница, сонливость                                |   |
| Со стороны нервной системы                       | Головная боль                                  | Судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса | Тремор  |
| Нарушения со стороны органов слуха и равновесия  |  | Вертиго   |   |
| Со стороны сердца                                |  |   | Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт, удлинение интервала QT |
| Со стороны ЖКТ                                   | Боль в брюшной полости, рвота, диарея, тошнота | Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту           |   |
| Гепатобилиарные нарушения                        | Повышение уровня АлАТ, АсАТ, ЩФ.               | Холестаз, повышение уровня билирубина.                | Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит,              |

|   |      |  |  |
|---|------|--|--|
|   |      |  | гепатоцеллюлярное поражение  |
| Со стороны кожи и подкожной ткани                               | Сыпь | Медикаментозный дерматит*, крапивница, зуд, повышенное потоотделение | Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани |      | Миалгия  |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      |      | Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка             |  |

\* включая фиксированную лекарственную эритему

#### Дети:

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований с участием детей сопоставимы с таковыми у взрослых.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу, другим азольным соединениям или любому из вспомогательных веществ препарата.

Одновременное применение Фуцис® инфузии и терфенадина у пациентов, которые применяют флуконазол многократно в дозе  $\geq 400$  мг/сут (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения) противопоказано. Флуконазол противопоказано применять одновременно с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующими с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон и эритромицин).

#### **Особые указания**

##### Микоз волосистой части головы.

Согласно результатам исследования флуконазола для лечения микоза волосистой части головы у детей, эффективность флуконазола не превышает таковую гризеофульвина, и общий показатель эффективности составляет <20%. Поэтому Фуцис® не следует применять для лечения микоза волосистой части головы.

##### Криптококкоз.

Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

##### Глубокие эндемические микозы.

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

#### Мочевыделительная система.

У пациентов с нарушением функции почек Фуцис® следует применять с осторожностью.

#### Недостаточность коры надпочечников.

Известно, что кетоконазол приводит к недостаточности коры надпочечников, что можно применить и к флуконазолу, однако не всегда. Недостаточность коры надпочечников, связанная с одновременным применением с преднизолоном, описана в пункте «Лекарственные взаимодействия».

#### Гепатобилиарная система.

У пациентов с нарушением функции печени Фуцис® следует применять с осторожностью. Применение Фуциса® ассоциировалось с возникновением в редких случаях тяжелой гепатотоксичности, включая летальные исходы, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима после прекращения терапии.

Пациентов, у которых при применении флуконазола отмечают отклонения результатов функциональных проб печени, следует тщательно наблюдать относительно развития более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

#### Сердечно-сосудистая система.

Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. В послерегистрационном наблюдении при применении препарата Фуцис® сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, которые могли привести к изменениям. Фуцис® следует с осторожностью применять у пациентов с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются с помощью изофермента (CYP) ЗА4 цитохрома P450 противопоказано.

#### Галофантрин.

Галофантрин является субстратом фермента СYРЗА4 и пролонгирует интервал QT при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

#### Дermatologические реакции.

При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, возможно, ассоциированные с применением флуконазола, дальнейший прием препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией возникают высыпания на коже, за его

состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

#### Гиперчувствительность.

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

#### Цитохром Р450.

Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих Фуцис® и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

#### Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе <400 мг/сут.

#### Вспомогательные вещества

В 1 мл препарата содержится 0,154 ммоль натрия. Это необходимо учитывать пациентам, соблюдающим контролируемую натриевую диету.

### **Лекарственные взаимодействия**

#### Противопоказано сочетанное применение нижеуказанных лекарственных средств:

Цизаприд: Сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт у пациентов, одновременно принимающих флуконазол и цизаприд. Результаты контролируемого исследования продемонстрировали, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано.

Терфенадин: Из-за наличия случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QT у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут не выявлено удлинения интервала QT. Данные другого исследования о применении флуконазола в дозах 400 и 800 мг/сут продемонстрировали, что прием флуконазола в дозе ≥400 мг/сут значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Сочетанное применение флуконазола в дозе ≥400 мг/сут с терфенадином противопоказано. При применении флуконазола в дозе <400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: Сочетанное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях — к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт. Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид: Сочетанное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт. Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано.

Хинидин: Сочетанное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной

желудочковой тахикардии типа пируэт. Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано.

Эритромицин: Одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт) и, как следствие, — к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола и амиодарона может привести к угнетению метаболизма амиодарона. Применение амиодарона сопровождается удлинением QT интервала. Сочетанное применение флуконазола и амиодарона противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Галофантрин: Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт) и, как следствие, — к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

Сочетанное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Рифампицин: Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к уменьшению AUC на 25% и сокращению периода полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Исследования взаимодействия показали, что одновременный прием флуконазола с пищей, циметидином, антацидами или последующее облучение всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

Гидрохлортиазид: Исследование фармакокинетического взаимодействия выявило, что одновременное применение многократных доз гидрохлортиазида у здоровых добровольцев, получающих флуконазол, привело к повышению концентраций последнего в плазме крови на 40%. Эффект такого действия не должен обуславливать необходимость изменения режима дозирования флуконазола у субъектов, принимающих одновременно диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме отмеченных/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 сут после отмены применения флуконазола в связи с его длительным периодом полувыведения.

Альфентанил: При одновременном применении флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг внутривенно у здоровых добровольцев отмечали двукратное увеличение AUC<sub>10</sub>, возможно, из-за ингибирования CYP3A4.

Может быть необходима коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется определять концентрации 5-нортриптилина и/или S-

амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: Постмаркетинговый опыт применения показал, что, как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном приеме флуконазола и варфарина сообщалось о развитии кровотечений (гематомы, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в сочетании с увеличением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечали двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина посредством CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового ряда или индандионовые антикоагулянты с флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), например мидазолам, триазолам: Назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к увеличению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триазолама перорально приводило к увеличению AUC триазолама и периода полувыведения в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечали потенцирование и пролонгацию эффектов триазолама. Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, необходимо одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует снизить и тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Карbamазепин: Флуконазол угнетает метаболизм карbamазепина и вызывает повышение уровня карbamазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карbamазепина. Может быть необходима коррекция дозы карbamазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется тщательный мониторинг развития побочных реакций.

Целекоксиб: При одновременном применении флуконазола (200 мг/сут) и целекоксиба (200 мг)  $C_{max}$  и AUC целекоксиба увеличивались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое.

Циклофосфамид: Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в плазме крови. Эти препараты можно применять одновременно, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в плазме крови.

Фентанил: Сообщалось об одном летальном случае вследствие интоксикации фентанилом из-за возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же, в исследовании с участием здоровых добровольцев продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. Состояние пациента следует тщательно контролировать ввиду

потенциального риска развития дыхательной недостаточности. Может потребоваться коррекция дозы фентамила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастиatin), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. При необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать пациента относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. В случае повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Иммуносупрессоры (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и таクロлимус):

Циклоспорин: Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут регистрировали увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови через угнетение CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата. Таクロлимус: Флуконазол может повышать концентрацию таクロлимуса в плазме крови в 5 раз при его пероральном применении посредством угнетения метаболизма таクロлимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При в/в применении таクロлимуса не отмечено значительных изменений фармакокинетики. Повышенный уровень таクロлимуса ассоциируется с нефротоксичностью. Дозу таクロлимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации таクロлимуса.

Лозартан: Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E3174), что в основном обусловливает антагонизм к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг АД у пациентов.

Метадон: Флуконазол может повышать концентрацию метадона в плазме крови. Может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: При одновременном применении с флуконазолом  $C_{max}$  и AUC флурубипрофена повышались на 23 и 81% соответственно по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурубипрофена. При одновременном применении флуконазола с рацемическим ибuproфеном (400 мг)  $C_{max}$  и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибuproфена повышались на 15 и 82% соответственно по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибuproфена. Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется осуществлять частый мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может понадобиться коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина в/в приводит к увеличению AUC<sub>24</sub> фенитоина на 75% и  $C_{min}$  — на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: Сообщалось о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острые недостаточность коры надпочечников после прекращения 3-месячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало повышение активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно наблюдать пациентов, которые в течение длительного времени сочетанно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

Рифабутин: Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в плазме крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: Флуконазол повышает AUC и  $C_{max}$  саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно путем угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействия с саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженным. Может быть необходима коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: При одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) из сыворотки при их применении у здоровых добровольцев. Рекомендуется проводить частый контроль глюкозы в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теофиллин: В плацебо-контролируемом исследовании взаимодействия препаратов применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациентов, применяющих теофиллин в высоких дозах или которые имеют повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует тщательно наблюдать на предмет выявления признаков токсического действия теофиллина при применении флуконазола. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Витамин А: В клинической практике сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, возникали побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумора головного мозга, который исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске развития побочных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин: Флуконазол повышает  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 84 и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации с флуконазолом. Пациентов, применяющих такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать на предмет развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: В ходе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 и 800 мг соответственно. Никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не выявлено.

## Особые указания

### Беременность и лактация

#### Беременность

Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и/или короткими курсами в период беременности, за исключением явной необходимости.

Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или длительными курсами в период беременности, за исключением необходимости проведения лечения инфекций, угрожающих жизни.

#### **Лактация**

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает более низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать при однократной стандартной дозе флуконазола - 200 мг или ниже. Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или в высоких дозах.

#### ***Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или работать с другими механизмами***

Влияние Фуцис<sup>®</sup> инфузии на способность управлять транспортным средством или работать с другими механизмами не было изучено.

Препарат следует хранить в не доступном для детей месте и не применять после истечения срока годности.

#### **Передозировка**

Имеются сообщения о передозировке с Фуцис<sup>®</sup>ом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию (поддерживающие меры и при необходимости промывание желудка).

Флуконазол в значительной степени выводится с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

#### **Форма выпуска**

По 100 мл препарата Фуцис<sup>®</sup> для внутривенной инфузии помещают в ПЭНП флакон (тип флакона FFS). По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

#### **Срок годности**

2 года

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель**

Аманта Хелтхкер Лимитид

для КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД.

Адрес: СП 289 (А), РИИКО ИНДЛ. АРЕА, ЧОПАНКИ, БХИВАДИ (Радж.), Индия