

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
31.10.2018 № 1979
Регистрационное свидетельство
№ UA/7617/02/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФУЦИС®ДТ
(FUSYS®ДТ)

Состав:

действующее вещество: fluconazole;

1 таблетка содержит флуконазола 50 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, тальк, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, ароматизатор «Американское мороженое DC 129»*, натрия сахарин.

*ароматизатор «Американское мороженое DC 129» – лактозы моногидрат, акация (гуммиарабик) E 414, ароматизатор идентичный натуральному.

Лекарственная форма. Таблетки диспергированные.

Основные физико-химические свойства: круглые таблетки белого цвета, со скошенными краями, имеющие разделительную полосу с одной стороны и уровни с другой, с запахом мороженого.

Фармакотерапевтическая группа.

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ J02A C01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов - мощный селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является угнетение грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с дальнейшей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к разным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки на протяжении 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследование взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола однократно или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность относительно видов *Candida*, которые встречаются чаще всего (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata*

демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.krusei* является к нему резистентной.

Также флуконазол *in vitro* демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемических плесневых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакодинамика – Фармакокинетика.

Согласно с результатами исследований на животных, существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (приблизительно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени – кандидемии. Аналогично лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию, является менее удовлетворительным.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую МИК против штаммов грибов, которые имеют один или больше механизмов резистентности, отрицательно влияющих на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Зафиксированы случаи развития суперинфекции *Candida spp.*, отличными от *C. Albicans* видами, которые часто являются нечувствительными к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев необходимо применять альтернативные противогрибковые средства.

Фармакокинетика.

Фармакокинетические свойства флуконазола являются подобными при внутривенном и пероральном применении.

Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, которая достигается при внутривенном введении препарата. Одновременное употребление пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы, которая в два раза превышает обычную суточную дозу.

Распределение.

Объем распределения приблизительно равен общему содержанию жидкости 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 пациентов, больных грибковым менингитом, уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, которые превышают сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и в поте. Флуконазол скапливается в роговом слое.

Биотрансформация.

Флуконазол метаболизируется в незначительной степени. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19.

Экскреция.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% введенной дозы проявляется в моче в неизменном состоянии. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не выявлены.

Продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

Пациенты пожилого возраста.

Изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функций почек.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение таких заболеваний у взрослых как:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивные кандидозы;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия неуместна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия неуместна;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз; разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда системная терапия неуместна;
- дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств неуместно.

Профилактика таких заболеваний у взрослых:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском его развития;
- снижение частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случая в год);
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациенты со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию или пациенты при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Дети.

Препарат можно применять детям старше 5 лет.

Препарат применять детям для лечения кандидозов слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальную терапию следует откорректировать соответствующим образом.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина у пациентов, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно с результатами исследования взаимодействия многократного применения).

- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина) см. также разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

Цизаприд: сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. 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 к увеличению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: в связи со случаями развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было выявлено удлинения интервала QTc. Применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к увеличению интервала QT и в редких случаях — к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может привести к подавлению метаболизма пимозида или хинидина. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях привести к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеприведенных лекарственных средств.

Галофантрин: флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет подавления CYP 3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), и как следствие к внезапной сердечной смерти. Необходимо избегать применения комбинации данных лекарственных средств (см. раздел «Особенности применения»).

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.

Амиодарон: одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости совместного применения флуконазола и

амиодарона необходимо соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Совместное применение флуконазола и нижеприведенных лекарственных средств требует осторожности и корректировки дозы.

Воздействие других лекарственных средств на флуконазол.

Клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении не имеют одновременное употребление пищи, циметидин, антациды, а также лучевая терапия всего участка тела (для пересадки костного мозга).

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращало период полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, которые применяют рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Гидрохлоротиазид: в исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев, получавших флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

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 зафиксированных и описанных взаимодействий, которые приведены ниже, существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении их с флуконазолом. Поэтому применять такие комбинации препаратов необходимо с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. В связи с продолжительным периодом полувыведения флуконазола его подавляющее действие на ферменты сохраняется на протяжении 4–5 сут. (см. раздел «Противопоказания»).

Альфентанил: одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг внутривенно сопровождается двукратным увеличением показателя AUC₁₀ (возможно в связи с ингибированием CYP 3A4). Может потребоваться коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю после ее начала. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина или нортриптилина.

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным иммунитетом и инфицированных мышей со сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Антикоагулянты: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщали о случаях развития кровотечений (гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена) на фоне удлинения протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие подавления метаболизма варфарина через CYP2C9. Необходимо тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты или индандион. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины короткого действия, например, мидазолам, триаололам: 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 повышению AUC и периоду полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, нужно одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует снизить и установить надлежащий контроль за состоянием пациента.

Карбамазепин: флуконазол подавляет метаболизм карбамазепина и способствует повышению уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина 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. Рекомендован тщательный мониторинг относительно развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг/сутки) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, принимая во внимание возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к подавлению дыхания, поэтому необходимо тщательно контролировать состояние пациента. Может быть необходима коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов требуется тщательное наблюдение пациента относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проведение мониторинга уровня креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при подозрении или диагностировании миопатии/рабдомиолиза применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Олапариб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови одновременное применение не рекомендуется. Если невозможно избежать применения данной комбинации, дозу олапариба необходимо уменьшить до 200 мг дважды в сутки.

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

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

Эверолимус: флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови в связи с угнетением CYP 3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и P-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов от приема препарата.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении в связи с подавлением метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лосартан: флуконазол подавляет превращение лосартана до его активного метаболита (E3174), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может потребоваться корректировка дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): при одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81% соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C_{max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15% и 82% соответственно, по сравнению с соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендовано периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол подавляет метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75% и C_{min} на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств необходимо проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови, чтобы избежать развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: сообщали о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, которая возникла после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Необходимо тщательно следить за пациентами, которые на протяжении продолжительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, чтобы предупредить развитие недостаточности коры надпочечников после прекращения применения флуконазола.

Рифабутин: флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, которая приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств необходимо принимать во внимание симптомы токсичного действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира приблизительно на 50% и 55% соответственно в связи с угнетением метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и в связи с ингибированием Р-гликопротеина. Взаимодействий между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выражены. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: одновременное применение флуконазола и пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизиды и толбутамида) приводило к пролонгированию периода их полувыведения. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

Теofilлин: применение флуконазола по 200 мг на протяжении 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. За пациентами, которые применяют

теофиллин в высоких дозах или имеют повышенный риск развития токсичных проявлений теофиллина по другим причинам, необходимо установить наблюдение относительно выявления признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

Алкалоиды барвинка: флуконазол, вероятно, в связи с ингибированием CYP3A4 может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксичных эффектов.

Витамин А: сообщали, что у пациента, который одновременно применял трансретиную кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумора головного мозга, который исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но необходимо помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов на протяжении 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов на протяжении 2,5 суток) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, потом по 200 мг каждые 24 часа на протяжении 4 суток) привело к повышению C_{max} и AUC вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%; 107%) и 79% (90% ДИ: 40%; 128%) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола необходимо проводить наблюдение относительно развития побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина приблизительно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: при одновременном пероральном разовом применении азитромицина и флуконазола в дозах 1200 и 800 мг соответственно никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не было выявлено.

Пероральные контрацептивы: при применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела – на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Ивакафтор: одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтору в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Особенности применения.

Дерматофития. Известно, что при применении флуконазола для лечения дерматофитии у детей последний не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

Криптококкоз. Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций относительно дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы. Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций относительно дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

Почечная система. Пациентам с нарушением функций почек препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточность надпочечников. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизоном, описана в подразделе *Влияние флуконазола на другие лекарственные средства* раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Гепатобилиарная система. Пациентам с нарушением функций печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные случаи, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было отмечено ее явной зависимости от общей суточной дозы препарата, продолжительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательный контроль 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 требуется немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT путем ингибирования тока ионов через калиевые каналы внутреннего выпрямления (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может усиливаться вследствие ингибирования фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщали об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при объединении многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, которые влияют на интервал QT. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения жизненно опасных желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QTc и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Галофантрин. Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дерматологические реакции. Во время применения флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций, как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, которую можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его

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

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщали о развитии анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

Цитохром P450. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, которые одновременно применяют флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терфенадин. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сутки (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Обсервационное исследование показало повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра.

Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400–800 мг/сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, потенциально угрожающих жизни.

Период кормления грудью.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций, близких к концентрациям в плазме крови (см. раздел «Фармакологические свойства»). Кормление грудью можно продолжать после однократного применения флуконазола в дозе 150 мг.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола.

Решение о применении препарата в период кормления грудью следует принимать на основании учета преимуществ грудного вскармливания для здоровья и развития ребенка, клинической необходимости при назначении флуконазола матери и любых потенциальных неблагоприятных воздействий на ребенка, связанных с флуконазолом, поступающим с молоком матери, или состоянием ее здоровья.

Фертильность.

Из исследований на животных известно, что флуконазол не влиял на фертильность у самцов и самок крыс.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог во время применения препарата. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Суточная доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Для большинства случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения препарата.

Диспергированные таблетки по 50 мг применять детям и взрослым.

Таблетку растворить в 1 чайной ложке воды в соответствии с дозой (50 мг/5 мл).

Продолжительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Суточную дозу принимать за один прием.

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.

Криптококкоз.

- Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза – 200–400 мг/сутки. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, которые угрожают жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг/сутки в течение неограниченного времени.

Кокцидиоидомикоз. Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 11–24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сутки.

Инвазивные кандидозы. Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза – 400 мг/сутки. Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых оболочек.

- Кандидоз ротоглотки: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первые сутки, поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 7–21 сутки (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

- Кандидоз пищевода: нагрузочная доза составляет 200–400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет 14–30 суток (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

- Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200–400 мг/сутки в течение 7–21 суток. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения может быть увеличена.

- Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг/сутки в течение 14 дней.

- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50–100 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 суток, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при снижении иммунитета.

Предупреждение рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития.

- Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100–200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения неограниченна для пациентов с подавленным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200–400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до

ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения количества нейтрофилов более 1000/мм³.

Генитальные кандидозы.

- Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.

- Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 и более эпизодов заболевания в год): рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Дерматомикозы.

- Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2–4 недели. Лечение микоза стоп может длиться до 6 недель.

- Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300–400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2–4 недель.

- Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя не вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3–6 месяцев и 6–12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

Дети.

Применять препарат можно детям старше 5 лет.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

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

Дозировка препарата детям с нарушением функций почек приведена ниже. Фармакокинетика флуконазола не исследовалась у детей с почечной недостаточностью.

Дети старше 12 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 свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению с взрослыми. Применение доз 100, 200 и 400 мг взрослым и доз 3, 6 и 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены. Если существует насущная необходимость применения препарата подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

Дети от 5 до 11 лет.

Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сут, поддерживающая доза - 3 мг/кг/сут. Начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза препарата составляет 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: доза препарата составляет 6 мг/кг/сут в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3–12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

Пациенты пожилого возраста.

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу флуконазола не нужно. Пациентам (включая детей) с нарушением функций почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от терапевтических показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с таблицей 1.

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

Пациенты, находящиеся 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.

Пациенты с нарушением функций печени.

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функций печени, поскольку информации относительно применения флуконазола этой категории пациентов недостаточно (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Дети.

Применять препарат можно детям старше 5 лет.

Передозировка.

Симптомы: галлюцинации и параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое (в том числе промывание желудка и поддерживающая терапия).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Побочные реакции.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства: снижение аппетита, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Психические нарушения: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы: головная боль, судороги, головокружение, парестезии, нарушение вкуса, тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго.

Со стороны сердца: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Гепатобилиарные расстройства: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

Со стороны кожи и подкожной ткани: высыпания, зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, 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.

Дети.

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов у детей, кроме генитального кандидоза, сопоставимы с таковыми у взрослых.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25°C
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 4 таблетки в стрипе или блистере, каждый в картонной упаковке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Изготовитель.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

СП-289 (А), РИИКО Индастриал ара, Чопанки, Бхивади, Дист. Алвар (Раджастан), Индия /
SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата последнего пересмотра