

 <b>KUMAR PRINTERS PVT. LTD.</b> 24, Sec - 5, IMT Manesar, Gurgaon E-mail : kppi@kumarprinters.com Website : www.kumarprinters.com	Prepared By : <b>UTKARSH</b> Checked By : <b>UTKARSH</b> Proof Send : <b>13-12-2023</b>
	SAGE No : <b>FG-LL-00001376</b>

**NOTE :. TEXT MATTER SHIFTED AS PER FOLDING REQUIREMENT**

 <b>INDORE</b>	<b>PACKING MATERIAL SPECIFICATION</b>
<b>PRODUCT NAME:</b> FUSYS® 150 MG 1 TABLETS INSERT_UKRAINE	<b>COUNTRY:</b> UA
<b>MATERIAL CODE:</b> 4000608 <b>A/W CODE:</b> 30060816000806B	<b>SPECIFICATIONS:</b> BIBLE PAPER
<b>DIMENSION:</b> OPEN SIZE 365X525 MM, BOOKLET SIZE 50X50 MM	
<b>SUPERSEDED A/W CODE:</b> 30060816000806A (OLD)	<b>COLORS:</b>
<b>REASON FOR CHANGE A/W:</b> VARIATION	 BLACK
<b>NOTE:</b> EXISTING HARD & SOFT COPY SHIFT IN OBSOLETE FOLDER	

**365 mm**

# ФУЦИС® (FUSYS®)

**150 mg 1 Tablet/UA**

30060816000806B

## ІНСТРУКЦІЯ

### для медичного застосування лікарського засобу

# ФУЦИС® (FUSYS®)

#### **Склад:**

**діюча речовина:** флуконазол (flucanazole);  
1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;  
**допоміжні речовини:** лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, тальк, магнію стеарат, натрію крохмалюгіколят (тип А), натрію кроскармеллоза.

#### **Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** білі, круглі зі скошеною краєм таблетки з лінійю розламу з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТХ J02A C01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### **Фармакокінетика.**

##### **Механізм дії.**

Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14 альфа-ланостерол-деметилування, опосередованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону в плазмі крові у чоловіків або на рівень ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозі 200–400 мг на добу не проявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів або на відповідь на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі. Дослідження взаємодії з антипримом промедонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або багаторазово не впливає на метаболізм антипримру.

##### **Чутливість in vitro**

Флуконазол in vitro демонструє протигрибкову активність стосовно клінічно поширених видів *Candida*, (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, а *C. krusei* та *C. auris* є стійкими до флуконазолу. Мінімальні інгібуючі концентрації та епідеміологічне порогове значення згідно EUCAST (ECOFF) для флуконазолу стосовно *C. guilliermondii* вищі, ніж стосовно *C. albicans*. Також флуконазол in vitro демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomycosis dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

##### **Взаємозв'язок фармакокінетичних/фармакодинамічних властивостей.**

Відповідно до результатів досліджень на тваринах, існує кореляція між мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між АUC та дозою флуконазолу (приблизно 1:1). Також існує прямий, але недостатній зв'язок між АUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемі. Аналогічно лікування інфекцій, спричинених штамами, до яких флуконазол демонструє високу МІК, є менш задовільним.

##### **Механізм резистентності.**

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу МІК проти штамів гриба, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність in vitro та в клінічній практиці. У зв'язки з чутливих видів *Candida* найчастіше є механізм розвитку резистентності, в якому змінні цитові ферменти азолів, відповідальні за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути обумовлена мутаціями, посиленням продукції ферменту, механізмами ефілюсу препарату або розвитком комменсальних шляхів.

Повідомляти про суперінфекції *Candida spp.*, спричинені іншими, ніж *C. albicans* видами, що часто мають знижену чутливість (*C. glabrata*) або є стійкими (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*) до флуконазолу. Для лікування таких інфекцій слід застосувати альтернативні протигрибкові засоби. Механізми резистентності ще не до кінця вивчені в деяких природно стійких (*C. krusei*) або нових (*C. auris*) видів *Candida*.

##### **Контрольні точки EUCAST (Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів).**

Базуючись на дослідженні фармакокінетичних/фармакодинамічних даних, чутливості in vitro та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. (Супровідний роз'яснювальний документ EUCAST для флуконазолу (2020) – версія 3; Європейський комітет із досліджень чутливості до антимікробних засобів, Протигрибкові засоби, Таблиця контрольних точок для інтерпретації МІК, версія 10.0, набув чинності 04.02.2020 р.). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведено нижче.

Протигрибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом S ≤ R > u мг/л						Контрольні точки, не пов'язані з певним видом* S ≤ R > u мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*1/6	--	2/4	2/4	2/4

S = чутливий;

R = резистентний;

a – контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації й не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією. Вони досліджувалися лише у мікроорганізми, у яких не існує специфічної контрольної точки;

- дослідження чутливості не рекомендовані, оскільки цей вид не є метою лікарської терапії;

\* Усі показники *C. glabrata* в категорії I, МІК проти *C. glabrata* слід оцінювати як резистентні, коли вони перевищують 16 мг/л. Категорія чутливості (≤ 0,001 мг/л) використовується лише для запобігання помилковій класифікації штамів I як штамів S. I – чутливий до умови підвищеної експозиції; мікроорганізми належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» у разі, коли існує ймовірність терапевтичного успіху, оскільки експозиція препарату була збільшена за рахунок корекції режиму дозування або його концентрації у вогнищі інфекції.

#### **Фармакокінетика.**

**Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.**

#### **Абсорбція.**

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні. А рівень препарату в плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу в плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація в плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому препарату натщесерце. Концентрація препарату в плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4–5-й день при багаторазовому застосуванні один раз на добу або на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну дозову дозу.

#### **Розподіл.**

Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11–12%). Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідинні організми. Рівень флуконазолу в слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату в плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менингіт, рівень флуконазолу в спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації в плазмі крові. Високі концентрації флуконазолу в шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються в роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопчується в роговому шарі.

При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/г, через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г. Концентрація флуконазолу в нігтьох після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 8 місяців після завершення терапії.

#### **Біотрансформація.**

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помирним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19.

#### **Виведення.**

Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % застосованої дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено. Тривалий період напіввиведення препарату з плазми крові дає можливість разового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

#### **Фармакокінетика при порушенні функції нирок.**

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується від 30 до 98 годин. Тому цієї категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом перитонеального діалізу. Свانس гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

#### **Фармакокінетика при лактації.**

Концентрації флуконазолу в плазмі і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали під час фармакокінетичного дослідження за участю десяти жінок у період лактації, які тимчасово або постійно припинили годувати своїх немовлят груддю. У материнському молоці флуконазол виявляв у середній концентрації приблизно 98 % від тієї, що визначали в плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація в материнському молоці становила 2,61 мг/л. Ділова доза флуконазолу, отримана немовлям із материнського молока (якщо приймати середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої пікової концентрації в молоці, що дорівнює 0,39 мг/кг/добу, становить приблизно 40 % від дози, рекомендованої новонародженим (віком < 2 тижнів), або 13 % від дози, рекомендованої немовлятам для лікування кандидозу слизових оболонок.

#### **Фармакокінетика у дітей.**

Фармакокінетичні параметри у дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених. Після введення 2–8 мкг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років був виявлений показник АUC близько 38 мкг\*год/мл на 1 мкг/г дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу з плазми крові становив між 15 та 18 годинами, а об'єм розподілу становив приблизно 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення флуконазолу з плазми крові становив приблизно 24 години та був виявлений після введення разової дози. Цей показник є порівнянним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мкг/г внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу в цій віковій групі становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації

приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (діапазон 9–36 годин), середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75–1,10 кг). Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу в дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) у перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 13-й день та до 47 (27-68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг\*год/мл) становила 2711 (173–385) у перший день, збільшувалася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день відповідно.

#### **Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку.**

Фармакокінетичне дослідження проводили за участю 22 пацієнтів (віком від 65 років), які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 пацієнтів одночасно застосовували діуретики. C<sub>max</sub> становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. Середня АUC становила 76,4±20,3 мкг\*год/мл. Середній період напіввиведення 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно із аналогічними у здорових добровольців молодшого віку. Одночасне застосування діуретиків не мало значного впливу на C<sub>max</sub> та АUC. Також кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток флуконазолу, що екскретується із сечею у незміненому вигляді (0–24 години, 22 %), та нирковий кліренс флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) у пацієнтів даної вікової групи були нижчими, ніж аналогічні показники у молодших добровольців. Тому зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку очевидно залежать від параметрів функції нирок.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Фуцис® показаний для лікування таких грибових інфекцій у дорослих (див. розділ «Фармакокінетика»):  
- гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною;  
- кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною.  
Терапію препаратом Фуцис® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень, однак після отримання результатів досліджень протипризначення терапію потрібно скоригувати відповідним чином. Необхідно брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протигрибкових засобів.

##### **Протипоказання.**

– Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.  
– Одночасне застосування флуконазолу та терфенадіну пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово в дозах 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).  
– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовають інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприд, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину), див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

##### **Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.**

**Цизаприд:** повідомляли про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та дозу цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

**Терфенадин:** через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадіном, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. При застосуванні флуконазолу в дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадіну в плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище з терфенадіном протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу в дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадіном слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

**Астемізол:** сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу в плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

**Пімозид:** одночасне застосування флуконазолу з пімозидом може призвести до інгібкування метаболізму пімозиду, хоча відповідних досліджень in vitro та in vivo не проводили. Підвищення концентрації пімозиду у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з пімозидом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

**Хінідин:** одночасне застосування флуконазолу та хінідину може призводити до інгібкування метаболізму хінідину, хоча відповідних досліджень in vitro та in vivo не проводили. Застосування хінідину було пов'язане з подовженням інтервалу QT та у рідкісних випадках – пароксизмальною шлуночковою тахікардією типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з хінідиним протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

**Еритроміцин:** одночасне застосування флуконазолу з еритроміцином може призводити до підвищення ризику кардіотоксичності (подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует») та, як наслідок, до раптової коронарної смерті. Одночасне застосування флуконазолу та еритроміцину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

##### **Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.**

**Галофантрин:** флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину в плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Треба уникати застосування комбінації цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

##### **Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності.**

**Амодарон:** одночасне застосування флуконазолу з амодароном може призвести до подовження інтервалу QT. При необхідності сумісного застосування флуконазолу та амодарону необхідно дотримуватися обережності, особливо при застосуванні флуконазолу у високим дозах (800 мг).

##### **Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.**

##### **Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.**

Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

**Рифампіцин:** одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження АUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, потрібно розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу. **Гідроклоротиазид:** у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багаторазове застосування гідроклоротиазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають зміни у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

##### **Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.**

Флуконазол є помирним інгібітором цитохрому P450 (CYP) ізоферменту 2C9 та 3A4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваного/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрації інших сполук, що метаболізуються, з CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів потрібно з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Призначувати дози флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення (див. розділ «Протипоказання»).

**Аброцитиніб:** флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу до 155%. При одночасному застосуванні із флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу згідно з його інструкцією щодо призначення.

**Альфентаніл:** одночасне застосування флуконазолу в дозі 400 мг та альфентанілу в дозі 200 мкг/г внутрішньовенно супроводжується двократним збільшенням показника АUC<sub>0-8</sub> (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні дози альфентанілу.

**Амітриптілін, нортриптілін:** флуконазол посилює дію амітриптіліну та нортриптіліну. Рекомендється вимірювати концентрації 5-нортриптіліну та або 5-амітриптіліну на початку комбінаційної терапії та через 1 тиждень після її початку. У разі необхідності треба відкоригувати дозу амітриптіліну чи нортриптіліну.

**Амфотерицин В:** одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом призвело до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочеревній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення цих результатів невідоме.

 <b>KUMAR PRINTERS PVT. LTD.</b> 24, Sec - 5, IMT Manesar, Gurgaon E-mail : kpptl@kumarprinters.com Website : www.kumarprinters.com	Prepared By : <b>UTKARSH</b>
	Checked By : <b>UTKARSH</b>
SAGE No : <b>FG-LL-00001376</b>	Proof Send : <b>13-12-2023</b>

 <b>INDORE</b>	<b>PACKING MATERIAL SPECIFICATION</b>	
<b>PRODUCT NAME:</b> FUSYS® 150 MG 1 TABLETS INSERT_UKRAINE	<b>COUNTRY:</b> UA	
<b>MATERIAL CODE:</b> 4000608	<b>A/W CODE:</b> 30060816000806B	<b>SPECIFICATIONS:</b> BIBLE PAPER
<b>DIMENSION:</b> OPEN SIZE 365X525 MM, BOOKLET SIZE 50X50 MM		
<b>SUPERSEDED A/W CODE:</b> 30060816000806A (OLD)	<b>COLORS:</b>	
<b>REASON FOR CHANGE A/W:</b> VARIATION	 BLACK	
<b>NOTE: EXISTING HARD &amp; SOFT COPY SHIFT IN OBSOLETE FOLDER</b>		

365 mm

525 mm

#### Імуносупресори (наприклад, циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус).

**Циклоспорин:** флуконазол значно підвищує концентрацію та АUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення АUC циклоспорину в 1,8 разу. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

**Еверолімус:** флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

**Сиролімус:** флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу в плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та P-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів від прийому препарату.

**Такролімус:** флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кішечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування потрібно знижувати залежно від концентрації такролімусу.

**Лозартан:** флуконазол пригнічує перетворення лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску в пацієнтів.

**Луразидон:** помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрації луразидону в плазмі крові. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в його інструкції для медичного застосування.

**Метадон:** флуконазол може підвищувати концентрацію метадону в сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):** при одночасному застосуванні з флуконазолом C<sub>max</sub> та АUC флурбіпрофену підвищувалися на 23% та 81% відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C<sub>max</sub> та АUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15% та 82% відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелoxicаму, диклофену). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитись коригування дози НПЗП.

**Фенітоїн:** флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення АUC<sub>0-12</sub> фенітоїну на 75% та C<sub>max</sub> на 128%. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів потрібно проводити моніторинг концентрації фенітоїну в сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

**Преднізон:** повідомляли про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

**Рифабутин:** флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення АUC рифабутину до 80%. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялось про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів потрібно брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

**Саквінавір:** флуконазол підвищує АUC та C<sub>max</sub> саквінавіру приблизно на 50% та 55% відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру в печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування P-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

**Похідні сульфонілсечовини:** одночасне застосування флуконазолу з сульфоналідами (хлорпропамід, глібенкламід, гліпизид та толбутамід) призводить до пролонгування періоду їх напіввиведення. Рекомендують проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовин при одночасному застосуванні з флуконазолом.

**Теофілін:** застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зникнення середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18%. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, треба встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію потрібно змінити при появі ознак токсичності.

**Тофацитиніб:** вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до погіршення інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тофацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінація із цими препаратами.

**Толпартан:** експозиція толпартану (субстрату CYP3A4) значно збільшується (200% АUC; 80% C<sub>max</sub>) при його одночасному застосуванні з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4), та, відповідно, зростає ризик виникнення таких побічних реакцій як посилення діурезу, зневоднення і гостра ниркова недостатність. У разі одночасного застосування, доза толпартану повинна бути зменшена відповідно до його інструкції, а за пацієнтом потрібно спостерігати щодо появи побічних реакцій.

**Алкалоїди барвінку:** флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку в плазмі крові (наприклад, вікринтину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

**Вітамін А:** повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував транстиносову кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалась побічна реакція з боку ЦНС у формі псевдопору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але треба пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

**Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4):** одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення C<sub>max</sub> та АUC вориконазолу в середньому до 57% (90% ДІ: 20%, 107%) та 79% (90% ДІ: 40%, 128%) відповідно. Невідомо, чи призводить зникнення дози тако частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу потрібно проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

**Зидовудин:** флуконазол підвищує C<sub>max</sub> та АUC зидовудину на 84% та 74% відповідно, що зумовлено зникненням кліренсу зидовудину приблизно на 45% при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128% після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, потрібно спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зникнення дози зидовудину.

**Азитроміцин:** при одночасному пероральному разовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу в дозах 1200 мг та 800 мг відповідно, жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

**Пероральні контрацептиви:** при застосуванні флуконазолу в дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення АUC етинілестрадіолу на 40% та левоноргестрелу – на 24%. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу в зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

#### Особливості застосування.

**Дерматопітія.** Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофіті у дітей останній не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20%. Тому флуконазол не можна застосовувати для лікування дерматофіті.

**Криптококоз.** Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу інших локалізацій (наприклад, легеневого криптококозу та криптококозу шкіри) недостатньо, тому рекомендації щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

**Глибокі ендемічні мікози.** Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракриптоїдомікоз, гістоплазмоз та широко-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

**Ниркова система.** Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат потрібно застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Недостатність надниркових залоз.** Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігали рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана у підрозділі *Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби* розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

**Гепатобілярна система.** Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат потрібно застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалось з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії. За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігались відхилення результатів функціональних проб печінки, потрібно встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів треба проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражене астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому разі застосування флуконазолу потрібно негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

**Серцево-судинна система.** Деякі азолі, зокрема й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол спричиняє подовження інтервалу QT шляхом інгібування струму іонів через калієві канали внутрішнього випромінювання (Ik<sub>r</sub>). Подовження інтервалу QT, спричинене іншими лікарськими засобами (такими як аміодарон), може посилюватися внаслідок інгібування ферменту CYP3A4 цитохрому P450.

Повідомляли про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлункової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувались пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електричного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та тяжкою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення життєво небезпечних шлункових аритмій та пароксизмальної шлункової тахікардії типу «пірует».

Флуконазол треба з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTс та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане (див. розділи «Противопоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Галофантрин.** Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTс при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Дерматологічні реакції.** Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялось про розвиток таких екзофітативних шкірних реакцій як синдром Стивенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS). Пацієнти, хворі на СНД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату треба припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу потрібно припинити.

**Гепаточутливість.** У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Противопоказання»).

**Цитохром P450.** Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є помірним інгібітором ферменту CYP2C19. Треба спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Тарбенавідин.** Потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні тарбенавідину та флуконазолу в дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Противопоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Кандидоз.** Дослідження показали зростання поширеності інфекцій виду *Candida*, відрізняючись від *C. albicans*. Вони часто є природно резистентними (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії через неефективність лікування. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

#### Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена нетерпимість деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Одна таблетка лікарського засобу Фудіс<sup>®</sup> містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто препарат практично вільний від натрію.

#### Застосування у період вагітності або годування груддю.

##### Вагітність.

За даними обсерваційного дослідження, існує підвищений ризик спонтанного аборту у жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру

#### вагітності.

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плоду. В одному великому спостережному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов'язане з невеликим підвищеним ризиком вад розвитку скелетно-м'язової системи, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азолі місцевої дії, і приблизно 4 додатковим випадкам на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик становив 1,29 (95% ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95% ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.

Повідомлялось про чисельні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, виврелення стегна, плечопроменевий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кохцидіозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу перед настанням вагітності рекомендується період виведення тривалістю близько 1 тижня (що відповідає 5-6 періодам напіввиведення).

Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності. Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, щор можуть загрожувати життю.

##### Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (Див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг. Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу.

Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті Фудіс<sup>®</sup> і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Фудіс<sup>®</sup> або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне годування.

##### Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

#### Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Пацієнтів потрібно проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судома (див. розділ «Побічні реакції») під час застосування препарату. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

##### Дорослі.

Препарат застосовувати в дозі 150 мг одноразово.

##### Пацієнти літнього віку.

При відсутності ознак порушення функцій нирок для лікування цієї категорії пацієнтів застосовувати звичайну дозу для дорослих.

##### Порушення функцій нирок.

Флуконазол виводиться переважно з сечею у незміненому вигляді. При одноразовому застосуванні флуконазолу коригувати дозу цієї категорії пацієнтів не потрібно.

##### Порушення функцій печінки.

Флуконазол потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цієї категорії пацієнтів недостатньо (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

##### Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на висерні дані щодо застосування флуконазолу дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), потрібно застосовувати звичайні дози для дорослих.

#### Передозування.

Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка.

Лікування: симптоматичне (у тому числі промивання шлунка й підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться переважно з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50%.

#### Побічні реакції.

Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану зі застосуванням флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіше (від ≥1/100 до <1/10) повідомлялось про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лунокої фосфатази крові та висипання.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/10000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

##### З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку психіки.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та рівноваги.

Нечасто: вертиго.

З боку серця.

Рідко: пароксизмальна шлунково-тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання.

Нечасто: запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку гепатобілярної системи.

Часто: підвищення рівня АЛТ, АСТ