|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «06» октября 2021г  № N043513, N043512, N043511, N043510 |  |
|  |  |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

ФУЦИС®

**Международное непатентованное название**

Флуконазол

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противогрибковые препараты для системного применения. Триазола производные. Флуконазол.

Код АТХ J02AC01

**Показания к применению**

ФУЦИС® показан при следующих грибковых инфекциях:

ФУЦИС® *показан для лечения таких заболеваний у взрослых, как:*

- криптококкового менингита

- кокцидиоидомикоза

- инвазивного кандидоза

- кандидоза слизистых оболочек (включая орофарингеальный кандидоз,

кандидоз пищевода, кандидурию, хронический кожно-слизистый кандидоз)

- хронического атрофического кандидоза полости рта (возникающего при

ношении зубных протезов), если гигиены полости рта или местного лечения недостаточно

- острого или рецидивирующего вагинального кандидоза (при неприемлемости применения местной терапии)

- кандидозного баланита (при неприемлемости применения местной терапии)

- дерматомикоза, включая микозы стоп, туловища, паховой области; а также разноцветного (отрубевидного) лишая и кандидоза кожи (в случае необходимости системной терапии)

- дерматофитии ногтей (онихомикоз) (в случае невозможности применения

других средств).

ФУЦИС® *показан для профилактики таких заболеваний у взрослых, как:*

- криптококкового менингита, у больных с высоким риском возникновения

рецидивов

- орофарингеального кандидоза или кандидоза пищевода у пациентов

инфицированных ВИЧ, с высоким риском возникновения рецидивов

- рецидивов вагинального кандидоза (при 4-х и более эпизодах в год)

- кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, у больных с гематологическими злокачественными опухолями, получающими химиотерапию или пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

ФУЦИС® *показан для лечения таких заболеваний у детей и подростков возрастом от 7 до 17 лет, как:*

-для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода),

-инвазивного кандидоза,

-криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом.

ФУЦИС® может быть применен для поддерживающей терапии для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапия может быть начата до того, как станут известны результаты посева и других лабораторных исследований; однако, как только эти результаты станут доступны, необходимо соответствующим образом скорректировать противоинфекционную терапию.

Следует учитывать официальные инструкции по правильному использованию противогрибковых средств.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ

- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сутки и более

- одновременный прием с цизапридом, астемизолом, эритромицином, пимозидом и хинидином, т.к. они увеличивают интервал *QT* и метаболизируются посредством цитохрома P450 (CYP) 3A4

* наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

- беременность и период лактации

- детский возраст до 7 лет

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Нарушение показателей функции печени на фоне применения флуконазола; появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями; одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Противопоказано сочетанное применение нижеуказанных лекарственных средств

Цизаприд: Сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в

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

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

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

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

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

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

*Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств*

Галофантрин: Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала *QT*, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт) и, как следствие, — к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.  
Амиодарон: Одновременное применение флуконазола и амиодарона может сопровождаться удлинением QT интервала. Следует соблюдать осторожность при сочетании обоих препаратов, особенно с флуконазолом в высоких дозах (800 мг).

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

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

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

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

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

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

Альфентанил: При одновременном применении флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг внутривенно у здоровых добровольцев отмечали двукратное увеличение AUC10, возможно, из-за ингибирования CYP3A4.

Может быть необходима коррекция дозы альфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется определять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

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

Антикоагулянты: Постмаркетинговый опыт применения показал, что, как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном приеме флуконазола и варфарина сообщалось о развитии кровотечений (гематомы, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в сочетании с увеличением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечали двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина посредством CYP2С9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового ряда или индандионовые антикоагулянты с флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

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

Карбамазепин: Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может быть необходима коррекция 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. Рекомендуется тщательный мониторинг развития побочных реакций.

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

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

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

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

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрации ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо на период применения ингибитора уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (2 капсулы) и обеспечить тщательный клинический мониторинг.

Ивакафтор: при одновременном применении с ивакафтором, регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе, увеличивалась концентрация ивафактора в 3 раза и гидроксиметил ивакафтора (М1) в 1,9 раз. Снижение дозы ивакафтора до 150 мг/сут рекомендуется пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин.

Олапариб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрации олапариба в плазме. Одновременное использование не рекомендуется. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу олапариба до 200 мг два раза 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/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут регистрировали увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.  
Эверолимус: Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови через угнетение CYP3А4.

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 препарата.

Такролимус: Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в плазме крови в 5 раз при его пероральном применении посредством угнетения метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При в/в применении такролимуса не отмечено значительных изменений фармакокинетики. Повышенный уровень такролимуса ассоциируется с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

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

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

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

Фенитоин: Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина в/в приводит к увеличению AUC24 фенитоина на 75% и Сmin — на 128%. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

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

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

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

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

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

Тофацитиниб: воздействие тофацитиниба увеличивается при совместном применении тофацитиниба с флуконазолом, которые приводят как к умеренному подавлению CYP3A4, так и к сильному подавлению CYP2C19 (например, флуконазол), поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в день в сочетании с этими препаратами.

Алкалоид Барвинка: ФУЦИС®может повысить плазменные уровни алкалоида барвинка (например, винкристин и винбластин) и привести к нейротоксичности, из - за ингибирующего действия на CYP3A4.

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

Вориконазол (ингибитор изофермента CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение внутрь вориконазола (по 400 мг каждые 12 часов в первый день, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) у 8 здоровых волонтеров-мужчин приводило к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % (90% C1: 20%, 107%) и 79 % (90% C1: 40%, 128%) соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или кратности приема любого из препаратов. При приеме вориконазола непосредственно после флуконазола рекомендовано проводить мониторинг побочных реакций, ассоциированных с вориконазолом.

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

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

Оральные контрацептивы: Было проведено два кинетических исследования совместного применения комбинированных оральных контрацептивов и многократных доз флуконазола. Не было замечено значительных эффектов на уровни гормонов при дозе флуконазола 50 мг, но при дозе 200 мг/сут AUC этинил эстрадиола и левоноргестрела были увеличены на 40% и 24% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в таких дозах маловероятно повлияет на эффективность комбинированных оральных контрацептивов.

***Специальные предупреждения***

Микоз волосистой части головы

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

Криптококкоз

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

Кандидоз

Исследования показали превалирование инфекций штаммов *Candida* над отличными от *C. albicans*. Они часто проявляют устойчивость (например, *C. krusei* и *C. auris*) или пониженную восприимчивость к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии, при неэффективном лечении флуконазолом. Врачам рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Глубокие эндемические микозы

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

Мочевыделительная система

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

Недостаточность коры надпочечников

Известно, что кетоконазол приводит к недостаточности коры надпочечников, что можно применить и к флуконазолу, однако не всегда. Недостаточность коры надпочечников, связанная с одновременным применением с преднизоном, описана в разделе *«Взаимодействия с другими лекарственными препаратами».*

Гепатобилиарная система

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

Пациентов, у которых при применении флуконазола отмечают отклонения результатов функциональных проб печени, следует тщательно наблюдать относительно развития более тяжелого поражения печени.  
Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала *QT* на ЭКГ. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT за счет ингибирования тока выпрямительного калиевого канала (Ikr). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилено за счет ингибирования цитохрома P450 (CYP) 3A4.

В послерегистрационном наблюдении при применении препарата флуконазол сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала *QT* и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как органические поражения сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, которые могли привести к изменениям. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий.

ФУЦИС® следует с осторожностью применять у пациентов с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал *QT* и метаболизируются с помощью изофермента (CYP) 3A4 цитохрома P450 противопоказано.

Галофантрин

Галофантрин является субстратом фермента CYP3А4 и пролонгирует интервал *QT* при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

Дерматологические реакции

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

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Цитохром Р450

Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3А4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих ФУЦИС®и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Терфенадин

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

Вспомогательные вещества

ФУЦИС® таблетки содержит моногидрат лактозы. Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

*Во время беременности или лактации*

Результаты обсервационного исследования показали повышенный риск спонтанных абортов у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности.

Описаны случаи множественных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг в день) для лечения кокцидиоидомикоза. Причинно-следственная взаимосвязь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не должен использоваться при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск.

Флуконазол в высоких дозах и / или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.

Концентрации ФУЦИС® в грудном молоке ниже его концентраций в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после однократного приема стандартной дозы флуконазола 150 мг или менее.

Но не рекомендуется продолжать кормление грудью после многократного применения или приема большой дозы флуконазола.

Флуконазол в высоких дозах и / или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

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

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

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

*Взрослые*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показания** | | **Дозы** | **Продолжительность лечения** |
| **Криптококкоз** | Лечение криптококкового менингита | Ударная доза: 400 мг в 1-й день.  Последующая доза:  200–400 мг/сут | Обычно не менее 6–8 нед. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно повысить до 800 мг |
| Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития | 200 мг/сут | Продолжительность лечения не ограничена при применении дозы 200 мг/сут |
| **Кокцидиоидоз** |  | 200–400 мг/сут | 11–24 мес или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сут |
| **Инвазивные кандидозы** |  | Ударная доза: 800 мг в 1-й день. Последующая доза: 400 мг/сут | Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 нед после первого отрицательного результата посевов крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. |
| **Кандидоз слизистых оболочек** | Кандидоз ротоглотки | Ударная доза: 200–400 мг в 1-й день  Последующая доза: 100–200 мг/сут | 7–21 день (до достижения ремиссии кандидоза ротоглотки).  Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить |
| Кандидоз пищевода | Ударная доза: 200–400 мг в 1-й день  Последующая доза: 100–200 мг/сут | 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода).  Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить |
| Кандидурия | 200–400 мг/сут | 7–21 день. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить |
| Хронический атрофический кандидоз | 50 мг/сут | 14 дней |
| Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек | 50–100 мг/сут | До 28 дней. Для пациентов с тяжелой инфекцией или иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить |
| **Предупреждение рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития** | Кандидоз ротоглотки | 100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю | В течение неограниченного времени для пациентов с хроническим сниженным иммунитетом |
| Кандидоз пищевода | 100–200 мг/сут или 200 мг 3 раза в неделю | В течение неограниченного времени для пациентов с хроническим сниженным иммунитетом |
| **Генитальный кандидоз** | Острый вагинальный кандидоз  Острый кандидозный баланит | 150 мг | однократно |
| Лечение и профилактика рецидивирующего вагинального кандидоза (4 или более случаев в год) | 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует принять 3 дозы (1-й, 4-й и 7-й день). После этого следует принимать поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю | Поддерживающая доза: 6 месяцев |
| **Дерматомикоз** | - микоз стоп - микоз гладкой кожи - паховый дерматомикоз - кандидозные инфекции кожи | 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки | 2–4 недели; Лечение микоза стоп может продолжаться до 6 недель |
| - разноцветный лишай | 300-400 мг один раз в неделю | 1-3 недели |
| 50 мг 1 раз в сутки | 2-4 недели |
|  | -дерматофитный онихомикоз | 150 мг один раз в неделю | Лечение следует продолжать, пока инфицированный ноготь не будет заменен здоровым. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3–6 мес и 6–12 мес 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. |
| **Профилактика кандидозных инфекций** |  | 200–400 мг | Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов >1000/мм3. |

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат применяют в обычной дозе.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

ФУЦИС® выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При разовом применении корректировать дозу не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного приема препарата в 1-й день лечения следует применять начальную дозу 50–400 мг в зависимости от рекомендованной ежедневной дозы при определенных показаниях. После ударной дозы суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с нижеследующей таблицей:

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

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

*Дети (от 7 до 17 лет)*

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг у детей.

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

Для дозировки препарата детям с нарушением функции почек см. «*Пациенты с почечной недостаточностью*». Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показания | Дозы | Рекомендации |
| Слизистый кандидоз | Начальная: 6 мг/кг/сутки  Последующая: 3 мг/кг/сутки | Начальную дозу можно применять в первый день для быстрого достижения необходимого уровня препарата в крови |
| Инвазивный кандидоз,  Криптококковый менингит | 6-12 мг/кг/сутки | В зависимости от тяжести инфекции |
| Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива | 6 мг/кг/сутки | В зависимости от тяжести инфекции |
| Профилактика рецидива кандидоза у пациентов с пониженным иммунитетом | 3-12 мг/кг/сутки | В зависимости от  степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. у взрослых) |

*Подростки (от 12 до 17 лет):*

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

Безопасность и эффективность применения генитального кандидоза в педиатрической популяции не установлены. Если лечение генитального кандидоза обязательно у подростков (от 12 до 17 лет), дозировка должна быть такой же, как и для взрослых.

***Метод и путь введения***

Для приема внутрь. Таблетки следует глотать целиком и независимо от приема пищи.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы*: усиление побочных действий. Имеются сообщения о передозировке с флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

*Лечение*: необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и в случае необходимости промыть желудок.

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

***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

Нельзя принимать двойную дозу, если в прошлый раз прием препарата был пропущен.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)**

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** | **Неизвестно** |
| **Со стороны системы крови и лимфатической системы** |  | Анемия | Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения |  |
| **Со стороны иммунной системы** |  |  | Анафилаксия |  |
| **Метаболические и алиментарные нарушения** |  | Снижение аппетита | Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия |  |
| **Психические нарушения** |  | Бессонница, сонливость |  |  |
| **Со стороны нервной системы** | Головная боль | Судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса | Тремор |  |
| **Нарушения со стороны органа слуха и равновесия** |  | Вертиго |  |  |
| **Со стороны сердца** |  |  | Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт, удлинение интервала QT |  |
| **Со стороны ЖКТ** | Боль в брюшной полости, рвота, диарея, тошнота | Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту |  |  |
| **Гепатобилиарные нарушения** | Повышение уровня АлАТ, АсАТ, ЩФ. | Холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина. | Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное поражение |  |
| **Со стороны кожи и подкожной ткани** | Сыпь | Медикаментозный дерматит\*, крапивница, зуд, повышенное потоотделение | Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция | Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) |
| **Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединителньой ткани** |  | Миалгия |  |  |
| **Общие нарушения и реакции в месте введения** |  | Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка |  |  |

\* включая фиксированную лекарственную эритему

*Дети*

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

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – флуконазол, 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг,

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая РН102, лактозы моногидрат, повидон К 30, тальк, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, натрия крахмала гликолят, спирт изопропиловый.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Белые, круглые со скошенными краями таблетки, с линией разлома на одной стороне.

**Форма выпуска и упаковка**

По 4, 7 таблеток (для дозировки 50 мг) или по 4, 10 таблеток (для дозировки 100 мг), по 1, 4, 7 таблеток (для дозировки 150 мг), по 4, 10 таблеток (для дозировки 200 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

**Срок хранения**

4 года.

Не применять по истечении срока годности

***Условия хранения***

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Индия.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронная почта: [info@kusum.com](mailto:info@kusum.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Индия.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронная почта: [info@kusum.com](mailto:info@kusum.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Дәрі-Фарм (Казахстан)»,

г. Алматы, улица Хаджи Мукана, 22/5, БЦ «Хан-Тенгри», Казахстан

Тел/факс: 8(727) 295-26-50

Электронная почта: [phv@kusum.kz](mailto:phv@kusum.kz)