Инструкция по применению
Флуконазол-Биоком Капсулы 150 мг 2 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Биоком
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Флуконазол
Количество в упаковке: 2
Дозировка действующего вещества: 150 мг



Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1 непрозрачные желтого цвета с крышечкой желтого цвета (для дозировки 150 мг). Содержимое капсул - порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Флуконазол

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: флуконазол - 150,00 мг,
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат, состав желатиновой капсулы: для дозировки 150 мг - корпус: желатин, титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, крышечка: желатин, титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол, хорошо всасывается, его биодоступность - 90 %. Максимальная концентрация, после приема внутрь натощак 150 мг составляет 90 % от содержания в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5 - 3,5 мг/л. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Максимальная концентрация достигается через 0,5-1,5 ч после приема, период полувыведения, флуконазола составляет около 30 часов. Концентрации в плазме находятся в прямопропорциональной зависимости от дозы. 90 % уровень равновесной концентрации достигается к 4-5 дню лечения препаратом (при приеме 1 раз/сут). Введение "ударной" дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь уровень, соответствующий 90 % равновесной концентрации, ко второму дню. Очевидный объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы - 11-12 %. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны таковым в плазме. У больных грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % от уровня его в плазме. В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между периодом полувыведения и клиренса креатинина (КК): флуконазол выводится в основном почками, примерно 80 % введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

Показания

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых: криптококкового менингита, кокцидиоидомикоза, инвазивного кандидоза, слизистого кандидоза, в т.ч. орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кожно-слизистого кандидоза, хронического атрофического кандидоза ротовой полости (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно, вагинального кандидоза, острого или рецидивирующего, когда местная терапия не применима, кандидозного баланита, когда местная терапия не применима, дерматомикозов, в т. ч. дерматофитии стоп, дерматофитии туловища, паховой дерматофитии, разноцветного лишая и кожного кандидоза, когда показано системное лечение, дерматофитии ногтей (онихомикоза), когда лечение другими препаратами не приемлемо. Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых: рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива, рецидивов орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ- инфицированных пациентов с высоким риском рецидива, для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год), для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящие химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток). Флуконазол показан для лечения детей. Флуконазол применяют для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком. Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными. При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот, изменение суточной дозы не требуется. Суточная доза препарата флуконазол зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима

поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции. Применение у взрослых При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно применяют препарат в дозе 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффектов, при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения терапию препаратом флуконазол в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение неопределенного периода времени. При кокцидиоидомикозе может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг/сут. Длительность терапии определяют индивидуально, она может длиться до 2 лет, терапия составляет 11- 24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес - при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес - при споротрихозе и 3-17 мес - при гистоплазмозе. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. Лечение слизистого кандидоза При орофарингеальном кандидозе насыщающая доза 200-400 мг в первый день, последующая доза 100-200 мг один раз в сутки в течение 7-21 дней. При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При кандидурии эффективная доза обычно составляет 200-400 мг/сут при длительности лечения 7-21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии. При хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют 50-100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии. При кандидозе пищевода насыщающая доза 200-400 мг в первый день, последующая доза 100-200 мг в сутки. Курс лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у ВИЧ- инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у

пациентов с хронически пониженным иммунитетом. Для предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ- инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов препарат Флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом. При хроническом атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза. При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите флуконазол применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня - всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза - 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев. Лечение дерматомикозов При инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия до 6 недель. При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300-400 мг один раз в неделю в течение 1-3 недель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в день в течение 2-4 недель. При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 мес и 6-12 мес соответственно. Скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей. Для профилактики кандидоза у больных со злокачественными опухолями рекомендуемая доза препарата флуконазол составляет 200-400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для больных с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Препарат флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм3, лечение продолжают еще 7 дней. Применение у детей Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффектов. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Препарат флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки. При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза препарата флуконазол составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения

равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг. Для лечения инвазивного кандидоза и криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания. Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, рекомендованная доза препарата флуконазол составляет 6 мг/кг/сут. Для профилактики грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых, для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для больных с почечной недостаточностью). При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата флуконазол в виде капсул, следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах. Применение у пожилых людей При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат флуконазол применяют в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина Применение у больных с почечной недостаточностью При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице: Клиренс креатинина (мл/мин) Процент рекомендуемой дозы > 50 &le, 50 (без диализа) Регулярный диализ 100 % 50 % 100 % после каждого диализа Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата. У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой, одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"), одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин и амиодарон (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"), непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы, детский возраст до 3 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел "Фармакокинетика"). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых принимали флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушения развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Побочные действия

Частота нежелательных реакций представлена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (> 1/10), часто (≥ 1/100 и Со стороны нервной системы: часто - головная боль, нечасто - головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость, редко - тремор. Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, диарея, тошнота, рвота, нечасто - метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор. Со стороны гепатобилиарной системы: часто - повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатами- нотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, нечасто - холестаз, желтуха, повышение концентрации билирубина, редко - гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцел- люлярный некроз, гепатоцеллюлярное повреждение. Со стороны кожных покровов: часто - сыпь, нечасто - кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь, редко - эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица, алопеция. Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: редко - лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия. Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилаксия (включая ангионевротический отек). Со стороны обмена веществ: редко - повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа "пируэт". Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто - миалгия. Прочие: нечасто - слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение. Лечение: симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50 %.

Взаимодействие с другими препаратами

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном приеме. Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: С цизапридом: возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа "пируэт". Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному

увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. С терфенадином: возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. С астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт". С пимозидом: может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт". С хинидином: может приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт". С эритромицином: потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, желудочковая тахисистолическая аритмия типа "пируэт") и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. С амиодароном: совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола: Препараты, влияющие на флуконазол: Гидрохлоротиазид: многократное применение одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. Рифампицин: одновременное применение с флуконазолом приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. Препараты, на которые влияет флуконазол: Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении

перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций, пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения. Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5- нортриптилина и /или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. Амфотерицин B: в исследованиях на мышах (в том числе с иммуносупрессией) был отмечен небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной C. albicans, а также отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной Cryptococcus neoformans и антагонизм при системной инфекции, вызванной A. fumigatus. Клиническое значение данных результатов не ясно. Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола) флуконазол при одновременном применении с варфарином повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина. Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. Может потребоваться коррекция дозы бензодиазепина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, Cmax - на 25-50 % и период полувыведения на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама. Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина. Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются

изоферментом CYP3A4. флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. Невирапин: совместный прием с флуконазолом увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Циклоспорин: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. Циклофосфамид: при одновременном применении с флуконазолом увеличиваются сывороточные концентрации билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом с флуконазолом. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом, так как флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила, и повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт" при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, поэтому их совместное применение не рекомендуется. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (например, флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы и появление симптомов миопатии и рабдомиолиза. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): Cmax и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично Cmax и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибу-профен] повышаются на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим

ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг /сут и целекоксиба в дозе 200 мг Cmax и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. флуконазол также может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола следует контролировать развитие нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах не оказывает влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. Фенитоин: одновременное применение с флуконазолом может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. Может потребоваться коррекция дозы фенитоина. Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности фермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Необходимо контролировать состояние коры надпочечников. Рифабутин: одновременное применение с флуконазолом может привести к повышению сывороточных концентраций рифабутина до 80 %. Также при одновременном применении описаны случаи увеита. Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 %, Cmax - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно, в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы сиролимуса. Препараты сульфонилмочевины: одновременный прием с флуконазолом приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Пациентам с сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, также необходим регулярный контроль глюкозы в крови и при

необходимости коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. Такролимус: одновременное применение с флуконазолом (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций такролимуса в 5 раз за счет ингибирования его метаболизма, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Может потребоваться коррекция дозы такролимуса. Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и при необходимости скорректировать терапию соответствующим образом. Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, потребуется коррекция дозы тофацитиниба. Алкалоид барвинка: предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например винкристина и винбластина) в плазме крови и таким образом приводить к нейротоксичности, что может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. Витамин А: имеется сообщение об одной нежелательной реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола. Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение Cmax и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено увеличение AUC зидовудина (20 %). Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. Ивакафтор: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил- ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим

умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола.

Особые указания

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии. В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функции почек и печени. При возникновении нарушений функции почек и печени следует прекратить прием препарата. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить. Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у больных с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными /системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р 450.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Флуконазол не влияет на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.