Инструкция по применению
Флуконазол Медисорб Капсулы 150 мг 2 шт

Характеристики

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



Описание

Дозировка 150 мг: Твёрдые желатиновые капсулы № 2 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета. Содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Флуконазол

Состав

1 капсула (150 мг) содержит: Действующее вещество: флуконазол 150 мг, Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К-30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный), крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат, Состав твёрдых желатиновых капсул № 2: корпус капсулы: титана диоксид, желатин, крышечка капсулы: индигокармин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. Всасывание После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация

в плазме крови (и общая биодоступность) составляет более 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак. 90% равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки). Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90% равновесной концентрации ко 2-му дню. Распределение Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови - низкое (11-12%). Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций в плазме крови. Высокая концентрация флуконазола в коже, которая превышает концентрацию в сыворотке, достигается благодаря его скоплению в роговом слое кожи, эпидермисе-дерме и в поту, выделяемом экзокринными железами. Аккумуляция флуконазола происходит в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после его 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях, через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях. Биотрансформация Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. Циркулирующие метаболиты не обнаружены. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"), а также сильным ингибитором изофермента CYP209. Выведение Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет приблизительно 30 часов. Препарат выводится, в основном, почками, примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизменённом виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях. Фармакокинетика при нарушении функции почек У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации Фармакокинетика во время лактации В фармакокинетическом исследовании у десяти лактирующих женщин, временно или полностью прекративших

кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг флуконазола. флуконазол был обнаружен в грудном молоке в концентрации, составляющей в среднем примерно 98% от концентрации в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л через 5,2 часа после применения дозы. Расчетная суточная доза флуконазола, получаемая из грудного молока (при условии среднего объема потребления молока 150 мл/кг/сутки), в зависимости от средней пиковой концентрации в молоке, составляет 0,39 мг/кг/сутки, что составляет примерно 40% от рекомендуемой дозы для новорожденных (возрастом Фармакокинетика у детей Были проанализированы фармакокинетические показатели 113 детей, участвовавших в 5 исследованиях: 2 исследования однократного применения, 2 исследования с использованием многократных доз и исследование с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования было невозможно интерпретировать из-за изменения способа применения в процессе исследования. Дополнительные данные были получены в результате исследования благотворительно-испытательного применения. После применения 2-8 мг/кг флуконазола в плазме у детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет их показатель AUC составил 38 мкг*ч/мл на единицу дозирования 1 мг/кг. После применения многократных доз средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы колебалась между 15 и 18 часами, а объем распределения составил примерно 880 мл/кг. После однократного применения препарата наблюдался более длительный период полувыведения из плазмы, который составлял приблизительно 24 часа. Эти данные можно сравнить с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после его однократного введения в объеме 3 мг/кг внутривенно детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у данной возрастной группы составил примерно 950 мл/кг. Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен исследованием фармакокинетики для недоношенных новорожденных. Средний возраст пациентов на момент применения первой дозы составлял 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес при рождении - 0,9 кг (диапазон от 0,75 до 1,10 кг) среди 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 28 недель. Семь пациентов прошли полный курс лечения согласно протоколу, каждые 72 часа им вводили внутривенно флуконазол в дозе 6 мг/кг, в общей сложности не более пяти доз. Средний период полувыведения (в часах) составлял 74 (диапазон 44-185) в 1-й день, а затем сократился в среднем до 53 (диапазон 30-131) на 7-й день и до 47 (диапазон 27-68) на 13-й день. Площадь под фармакокинетической кривой (мкг х ч/мл) составляла 271 (диапазон 173-385) в 1-й день, затем увеличилась в среднем до 490 (диапазон 292-734) на 7-й день и сократилась в среднем до 360 (диапазон 167-566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070-1470) в 1-й день, затем

со временем увеличился в среднем до 1184 (диапазон 510-2130) на 7-й день и до 1328 (диапазон 1040-1680) на 13-й день. Фармакокинетика у пожилых пациентов Было проведено фармакокинетическое исследование с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые принимали перорально однократную дозу флуконазола 50 мг. Десять из них одновременно принимали диуретики. Через 1,3 часа после приема дозы значение максимальной концентрации (Cmax) составило 1,54 мкг/мл, средние значения AUC - 76,4±20,3 мкг"ч/мл, а средний период полувыведения - 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и Cmax. Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0 - 24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Таким образом, изменение фармакокинетики флуконазола у пожилых пациентов обусловлено снижением характеристик почечной функции для данной группы. Данные доклинической безопасности Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при значениях воздействия, значимо превышавших значения воздействия у человека, что свидетельствует о несущественном значении этих эффектов для клинического применения. Канцерогенез В исследованиях на мышах и крысах, которые в течение 24 месяцев получали пероральные дозы по 2,5, 5 или 10 мг/кг/сутки (что примерно в 2-7 раз выше рекомендуемой дозы для человека), флуконазол не выявил канцерогенного потенциала. Самцы крыс, получавшие 5 и 10 мг/кг/сутки, имели повышенную частоту возникновения гепатоцеллюлярных аденом. Мутагенез Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, давал отрицательные результаты в тестах на мутагенность у 4 штаммов Salmonella typhimurium и в клетках лимфомы L5178Y у мышей. Цитогенетические исследования in vivo (клетки мышиного костного мозга после перорального введения флуконазола) и in vitro (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций. Репродуктивная токсичность Флуконазол не повлиял на фертильность самцов и самок, которые получали препарат перорально в суточной дозе 5, 10 или 20 мг/кг или парентерально в дозе 5, 25 или 75 мг/кг. При дозе 5 и 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось, при дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались более частые анатомические мутации плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в образовании костного вещества. При дозе от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба, аномальное черепно-лицевое окостенение. При пероральном введении дозы 20 мг/кг происходила небольшая задержка в наступлении родов, а при внутривенном введении доз по 20 мг/кг и 40 мг/кг у некоторых самок наблюдалась дистоция и

увеличение продолжительности родов. Нарушения родовой деятельности отражались в незначительном увеличении количества мертворожденных детенышей и снижении выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды связано со свойственным данному виду снижением уровня эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. У женщин, которые проходили лечение флуконазолом, подобных гормональных изменений не наблюдалось (см. подраздел "Фармакодинамика").

Показания

Флуконазол Медисорб показан к применению при следующих грибковых инфекциях у взрослых и детей от 6 лет. Флуконазол Медисорб показан для лечения следующих заболеваний у взрослых: криптококковый менингит (см. раздел "Особые указания"), кокцидиоидомикоз (см. раздел "Особые указания"), инвазивный кандидоз, слизистый кандидоз, в т.ч. орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз, хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно, вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима, кандидозный баланит, когда местная терапия не применима, дерматомикозы, в т.ч. дерматофития стоп, дерматофития туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показано системное лечение, дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо. Флуконазол Медисорб показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых: рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива, рецидивы 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, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток) (см. подраздел "Фармакодинамика"). Флуконазол Медисорб показан для лечения детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет: слизистый кандидоз (орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода), инвазивный кандидоз, криптококковый менингит и профилактика кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива (см. раздел "Особые указания"). Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того, как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антиинфекционную терапию. Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

Способ применения и дозы

Для капсул 150 мг: перед первым применением пациенты должны проконсультироваться со своим врачом. Режим дозирования Дозу подбирают с учетом природы и тяжести грибковой инфекции. Лечение тех видов инфекций,

которые требуют применения многократных доз, следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву грибковой инфекции. Взрослые Показания Режим дозирования Продолжительность лечения Криптококкоз Лечение криптококкового менингита Насыщающая доза: 400 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 200-400 мг один раз в сутки. Как правило, по крайней мере, 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов 200 мг один раз в сутки. В течение неограниченного периода времени в дозе 200 мг в сутки. Кокцидиоидомикоз 200-400 мг один раз в сутки. 11 -24 месяца или больше, в зависимости от реакции пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки. Инвазивный кандидоз Насыщающая доза: 800 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 400 мг один раз в сутки. В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. Лечение кандидоза слизистых оболочек Орофарингеальный кандидоз Насыщающая доза: 200-400 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 100-200 мг один раз в сутки. 7-21 день (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение. Кандидоз пищевода Насыщающая доза: 200-400 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 100-200 мг один раз в сутки. 14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение. Кандидурия 200-400 мг один раз в сутки. 7-21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение. Хронический атрофический кандидоз 50 мг один раз в сутки. 14 дней. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек 50-100 мг один раз в сутки. До 28 дней, но длительность лечения может быть увеличена в зависимости от степени тяжести инфекции или функции иммунной системы. Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов Орофарингеальный кандидоз 100-200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета. Кандидоз пищевода 100-200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета. Генитальный кандидоз Острый вагинальный кандидоз, Кандидозный баланит. 150 мг. Однократно. Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год). 150

мг один раз через три дня - всего 3 дозы (в первый, четвертый и седьмой день), с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе 150 мг один раз в неделю. Поддерживающая доза: 6 месяцев. Дерматомикоз Дерматофития стоп, Дерматофития туловища, Дерматофития паха. Кандидозы. 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в сутки. 2-4 недели, но для лечения дерматофитии стоп может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель. При разноцветном лишае 300-400 мг один раз в неделю. 1-3 недели. 50 мг один раз в сутки. 2-4 недели. Дерматофития ногтей (онихомикоз) 150 мг один раз в неделю. Курс лечения следует продолжать до полной замены инфицированного ногтя (пока не отрастет здоровый ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластинки остаются деформированными. Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией 200-400 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм3. Особые группы пациентов Пациенты с нарушением функции почек Флуконазол выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного действующего вещества. При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола начальная доза должна составлять от 50 мг до 400 мг, в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточную дозу препарата (в зависимости от показаний), принимаемую после начальной нагрузочной дозы, следует подбирать в соответствии с нижеследующей таблицей: Клиренс креатинина (мл/мин) Процент рекомендуемой дозы > 50 100 % ⩽ 50 (без диализа) 50 % Гемодиализ 100 % после каждого гемодиализа Пациенты, находящиеся на гемодиализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не про

Противопоказания

Гиперчувствительность к флуконазолу, к азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ, одновременное применение терфенадина у пациентов, которые получают флуконазол многократно в суточной дозе 400 мг или выше (по данным исследования лекарственного взаимодействия многократных доз) (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 (см. разделы "Особые указания" и "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"), детский возраст до 6 лет (для данной лекарственной формы), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Результаты наблюдательного исследования указывают на повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом триместре беременности. Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ⩽ 150 мг на протяжении первого триместра, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ⩽ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими топические препараты группы азолов, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05-1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ 1,23-3,17) для доз флуконазола более 450 мг. Описаны случаи множественных врожденных 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/сутки) для лечения кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна. Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости. Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или проводить длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения угрожающих жизни инфекций. Период грудного вскармливания Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. подраздел "Фармакокинетика"). Кормление грудью можно продолжать после однократной дозы флуконазола 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения флуконазола и возможность развития любых потенциальных нежелательных реакций (НР) у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности Сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) в связи с лечением флуконазолом (см. раздел "Особые указания"). Чаще всего (⩾1/100 до Табличное резюме нежелательных реакций Во время терапии флуконазолом наблюдались и были зарегистрированы перечисленные ниже нежелательные реакции. Частота нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (⩾ 1/10), часто (⩾ 1/100, но Системноорганный класс Часто Нечасто Редко Неизвестно Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Анемия Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения Нарушения со стороны иммунной системы Анафилаксия Нарушения метаболизма и питания Пониженный аппетит Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия Психические нарушения Бессонница, сонливость Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия Тремор Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта Вертиго Нарушения со стороны сердца Увеличение интервала QT (см. раздел "Особые указания"), полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes) (см. раздел "С осторожностью") Желудочно-кишечные нарушения Боль в животе, диарея, тошнота, рвота Метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Повышение сывороточной активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (см. раздел "С осторожностью")) Холестаз, желтуха, повышение концентрации билирубина (см. раздел "С осторожностью") Печеночная недостаточность, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел "С осторожностью") Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Сыпь (см. раздел "С осторожностью") Кожный зуд, крапивница (см. раздел "С осторожностью"), повышенное потоотделение, лекарственная сыпь* (см. раздел "С осторожностью") Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел "С осторожностью"), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS- синдром) Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Миалгия Общие нарушения и реакции в месте введения Слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка * - Включает в себя локальную лекарственную сыпь. Дети Характер и частота НР, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследований, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением таковых при применении по показанию генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Передозировка

Симптомы Имеются сообщения о передозировке флуконазолом в дозировке 50 мг, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением. Лечение В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в т. ч. поддерживающие меры и промывание желудка при необходимости). Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано: Цизаприд: у пациентов при одновременном применении флуконазола и цизаприда наблюдалось развитие НР со стороны сердца, в т. ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsade de pointes). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному увеличению плазменных концентраций цизаприда и удлинению интервала QTc. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Терфенадин: в связи с развитием серьезных сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сутки и 800 мг/сутки было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сутки или выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сутки и более с терфенадином противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем. Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом может привести к снижению клиренса астемизола. Повышенная концентрация астемизола в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro и in vivo, считается, что одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к

ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro и in vivo, одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма хинидина. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsade de pointes)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов: Галофантрин: флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsade de pointes)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел "Особые указания"). Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности: Амиодарон: одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Следует соблюдать осторожность при необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг). Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности и коррекции дозы: Лекарственные препараты, влияющие на флуконазол: Гидрохлоротиазид: в фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлоротиазида здоровыми добровольцами, получавшими флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозировку флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики. Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращению периода полувыведения флуконазола на 20%. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы

флуконазола. Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, или одновременно с циметидином, или антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола. Лекарственные препараты, на которые влияет флуконазол: Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2С9 и 3А4 цитохрома Р450 (CYP). Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2d9. Помимо выявленных / установленных взаимодействий (перечисленных далее), существует риск повышения в плазме крови концентрации других препаратов, метаболизируемых CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов и тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после прекращения лечения (см. раздел "Противопоказания"). Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155 %. При одновременном применении с флуконазолом следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его общей характеристике лекарственного препарата. Алфентанил: у здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC1o алфентанила (вероятно, за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. Амфотерицин В: при одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной C. albicans, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной Cryptococcus neoformans, и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной Aspergillus fumigatus. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна. Антикоагулянты: в период пострегистрационного наблюдения, как и для других противогрибковых препаратов (производных азола), поступали сообщения о развитии кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. При одновременном

применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда одновременно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов. Бензодиазепины короткого действия (например, мидазолам и триазолам): после перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов. Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол способен увеличивать системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг выявления НР. Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сутки) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение Cmax и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза. Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводило к повышению сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина сыворотки. Фентанил: сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял выведение фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению

дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхательной функции. Может потребоваться коррекция дозы фентанила. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2C9 (такими как флувастатин (снижение печеночного метаболизма статинов)), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается (в зависимости от дозы). В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. Могут понадобиться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для статинов. Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки (2 капсулы) на время применения ингибитора и обеспечить тщательное клиническое наблюдение. Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса): одновременное применение с ивакафтором, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) - в 1,9 раза. Необходимо снизить дозу ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивафактора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами). Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки. Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус): Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сутки) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации. Эверолимус: несмотря на то, что соответствующие исследования in vivo и in vitro не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения изофермента CYP3A4. Сиролимус: флуконазол

повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеином. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта. Такролимус: флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении за счет ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса при приеме внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови. Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения. Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в общей характеристике лекарственного препарата для луразидона. Метадон: флуконазол способен повышать концентрацию метадона в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): при одновременном применении с флуконазолом Cmax и AUC флурбипрофена увеличивались на 23% и 81%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 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. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). В случае одновременного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг с целью выявления НР и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС. Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC24 и Cmax фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов следует контролировать концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития

токсического действия фенитоина. Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников. Рифабутин: флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина. Саквинавир: флуконазол повышает AUC и Cmax саквинавира приблизительно на 50% и 55%, соответствен

Особые указания

Дерматофития волосистой части головы По данным исследования применения флуконазола для лечения дерматофитии волосистой части головы у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил Криптококкоз Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию. Глубокие эндемичные микозы Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию. Почки У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат Флуконазол Медисорб (см. раздел "Способ применения и дозы"). Надпочечниковая недостаточность Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность коры надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Информацию касательно недостаточности коры надпочечников при одновременной терапии преднизоном см. в разделе "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами". Гепатобилиарная система Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат Флуконазол Медисорб. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением

флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациенты с отклонениями лабораторных показателей функции печени во время терапии флуконазолом должны находиться под постоянным наблюдением с целью предупреждения развития более серьезных повреждений печени. Пациентов следует проинформировать о характерных симптомах серьезных последствий для печени (значимая астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). Терапию флуконазолом следует немедленно прекратить, а пациенту следует обратиться к врачу. Сердечно-сосудистая система Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. флуконазол вызывает увеличение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления. Увеличение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP) (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших флуконазол, были зарегистрированы очень редкие случаи удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (torsades de pointes). Среди этих случаев были сообщения о тяжелобольных пациентах с множественными сопутствующими факторами риска, такими как структурное заболевание сердца, электролитные нарушения и применение сопутствующих препаратов, которые также могли повлиять на ситуацию. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии (torsades de pointes). У пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Противопоказано одновременное применение других лекарственных препаратов, о которых известно, что они увеличивают интервал QT и метаболизируются цитохромом P450 (CYP) 3A4 (см. разделы "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Галофантрин Было показано, что галофантрин увеличивает интервал QTc при рекомендуемой терапевтической дозе и является субстратом CYP3A4. Поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Дерматологические реакции Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела). Сообщалось о развитии лекарственных кожных реакций, сопровождающихся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов. При появлении у пациента во время

лечения поверхностной грибковой инфекцией сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы. Гиперчувствительность Были зафиксированы редкие случаи анафилаксии (см. раздел "Противопоказания"). Цитохром Р450 Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Терфенадин Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. разделы "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Кандидоз Исследования показали увеличение распространенности инфекций, вызванных разными видами Candida, отличными от C. albicans. Эти виды часто обладают природной резистентностью (например, C. krusei и C. auris) или демонстрируют снижение чувствительности к флуконазолу (C. glabrata). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности разных видов Candida к флуконазолу. Вспомогательные вещества Препарат Флуконазол Медисорб содержит лактозы моногидрат. Пациентам дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Исследования влияния флуконазола на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении флуконазола (см. раздел "Побочное действие") и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.