Инструкция по применению
Флуконазол Сандоз капсула 150 мг 1 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Словения
Производитель: Сандоз
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Флуконазол
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 150 мг



Описание

Твердые желатиновые защелкивающиеся капсулы. Крышка голубого цвета, корпус белого цвета. Содержимое капсул - порошок белого цвета без запаха.

Действующее вещество

Флуконазол

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: флуконазол - 150,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, оболочка капсулы: титана диоксид, краситель индиго кармин FD&C голубой 2, желатин.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается его биодоступность составляет 90 %. Максимальная концентрация (Cmax) после приема внутрь натощак 150 мг составляет 90 % от содержания в плазме крови при внутривенном введении в дозе 25-35 мг/кг. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата принятого внутрь. Концентрация в плазме крови достигает пика через 05-15 ч (TCmax) после приема. Концентрации в плазме крови находятся в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Уровень равновесной концентрации 90 % достигается к 4-5 дню лечения препаратом (при приеме 1 раз/сутки). Применение в первый день дозы в 2 раза превышающей обычную суточную дозу позволяет достигать концентрации препарата в плазме крови равной 90 % значению равновесной концентрации ко второму дню. Очевидный объем распределения приближается к общему объему воды в организме. Связывание с белками плазмы крови небольшое - 11-12%. Распределение Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма включая ликвор. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны концентрациям в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % от его концентрации в плазме крови. В роговом слое эпидермисе дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации которые превышают сывороточные. Метаболизм Менее 5 % флуконазола метаболизируется при "первичном прохождении" через печень. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. Выведение Период полувыведения (T1/2) флуконазола составляет около 30 ч. Длительный T1/2 позволяет применять однократную дозу препарата для лечения вагинального кандидоза и обеспечивает прием препарата 1 раз/сутки при других показаниях. Флуконазол выводится в основном почками, примерно 80 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина.

Показания

Флуконазол Сандоз® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых: - Криптококковый менингит - Кокцидиоидомикоз - Инвазивный кандидоз - Слизистый кандидоз в т.ч. орофарингиальный кандидоз кандидоз пищевода кандидурия и хронический кожно-слизистого 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 кандидоз кожи когда показано системное лечение. - Дерматофития ногтей (онихомикоз) когда лечение другими препаратами не приемлемо. Флуконазол Сандоз®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 и 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). Флуконазол Сандоз® 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 изменения суточной дозы не требуется. Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При вагинальном кандидозе в большинстве случаев эффективен однократный прием препарата. 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 1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно применяют 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 эффекта, при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций дозу можно увеличить до 800 мг. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива (например у пациентов со СПИДом) после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сутки можно продолжать в течение очень длительного срока. 2. 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 в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально терапия может длиться до 2 лет, она составляет 11-24 мес при кокцидиоидомикозе 2-17 мес - при паракокцидиоидомикозе 1-16 мес - при споротрихозе и 3-17 мес - при гистоплазмозе. 3. При кандидемии диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день последующая доза 400 мг 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. 4. 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 дней. 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 пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов а также у пациентов с хронически пониженным иммунитетом флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки

или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени. 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. 5. При остром вагинальном кандидозе баланите вызванном Candidaspp. 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 три дозы (в 1-й 4-й и 7-й день) затем поддерживающая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять до 6 месяцев. 6. 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 сутки. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 педель). При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300-400 мг один раз в неделю в течение 1-3 педель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в сутки в течение 2-4 недель. 7. 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 па пальцах рук и стоп в норме требуется 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако 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 пациентов со злокачественными опухолями рекомендуемая доза флуконазола 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. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм3 лечение продолжают еще 7 дней.

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 18 лет (для данной лекарственной формы).

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 Во время беременности применение ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Необходимо рассматривать эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста втечение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел "Фармакокинетика"). Сообщалось ослучаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев матери которых применяли флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных 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 нарушение 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 у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Побочные действия

Переносимость препарата обычно очень хорошая. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления (НЯ) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10) часто (≥1/100 <1/10) нечасто (≥1/1000 <1/100) редко (≥1/10000 <1/1000) и очень редко (<1 /10000), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. В клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции: Нарушения со стороны иммунной системы* нечасто: кожный зуд крапивница отеки редко: ангионевротический отек отек лица. Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы* нечасто: анемия, Редко: лейкопения включая нейтропению и агранулоцитоз тромбоцитопения. Нарушения со стороны нервной системы часто: головная боль, нечасто: головокружение* изменение вкуса* судороги* бессонница парестезия сонливость, редко: тремор. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* редко: увеличение интервала QT на ЭКГ аритмия желудочковая тахисистолическая типа "пируэт" (torsade de pointes) (см. раздел "Особые указания"). Нарушения со стороны пищеварительной системы часто' боль в животе диарея тошнота рвота*, нечасто: диспепсия* запор метеоризм сухость слизистой оболочки полости рта. Нарушения со стороны гепатобилиарной системы часто:повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминогрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) щелочной фосфатазы, нечасто: повышение концентрации билирубина холестаз желтуха*, редко: нарушение функции печени* гепатоцеллюлярное повреждение гепатоцеллюлярный некроз* гепатит* гепатотоксичность в некоторых случаях с летальным исходом. Нарушения со стороны обмена веществ* нечасто: снижение аппетита, редко: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови гипокалиемия. Нарушения со стороны кожных покровов часто: сыпь, нечасто: лекарственная сыпь повышенное потоотделение, редко: эксфолиативные поражения кожи* включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз алопеция острый генерализованный экзантематозный пустулез. Нарушения со стороны опорно-двигателыюго аппарата нечасто: миалгия. Прочие нечасто: слабость астения повышенная утомляемость лихорадка частота неизвестна: повышенная потливость вертиго. У некоторых больных особенно страдающих серьезными заболеваниями такими как СПИД или рак при лечении препаратом Флуконазол Сандоз® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови функции почек и печени (см. раздел "Особые указания") однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Симптомы: тошнота рвота диарея в тяжелых случаях могут отмечаться судороги галлюцинации параноидальное поведение. Лечение: симптоматическое промывание желудка, т.к. флуконазол экскретируется почками рекомендуется форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме крови в 2 раза.

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: Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа "пируэт" (torsade de pointes). 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 Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан. Терфенадин: при одновременном 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. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (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 или другими препаратами метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450 может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа "пируэт" (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано. Пимозид: несмотря на то что не проводилось соответствующих исследований invitro или invivoодновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа "пируэт" (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано. Хинидин: несмотря на то что не проводилось соответствующих исследований invitro или invivoодновременное

применениефлуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа "пируэт" (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT torsade de pointes) и вследствие этого внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. Амиодарон: совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодорона 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 гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных получающих одновременно диуретики однако врачу следует это учитывать. Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных 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 В: в исследованиях на мышах (в том числе с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции вызванной C. albicans 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. При необходимости сопутствующей терапии Бензодиазепинами пациентов принимающих флуконазол следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения 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. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации /эффекта. Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении необходимы наблюдение за пациентами. Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин исрадипин амлодипин верапамил и фелодигшн) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. 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 циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций 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 фентанила и флуконазола. Предполагается что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать что повышение конценграции фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофан грина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3 A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа "пируэт" (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом как и с другими препаратами азолового ряда и совместное применение их не рекомендуется. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ- КоА-редуктазы метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин) риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременнойтерапии указанными препаратами следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеетсяподозрение на развитие миопати или рабдомиолиза терапию 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-(+)-ибупрофен] повышались 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. Несмотря на отсутствие

целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например напроксен лорноксикам мелоксикам диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности связанных с НПВП. Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального 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 вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрациифенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови. 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 изофермента CYP3 A4 что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных одновременно получающих рифабутин и флуконазол необходимо тщательно наблюдать. Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 % Cmax - на 55 % клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием 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. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. Препараты

сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида глибенкламида глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии кроме того необходим регулярный контроль глюкозы крови и при необходимости коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. 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 больным принимающим теофиллин в высоких дозах или больным 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 умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например флуконазол). Возможно может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба. Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований предполагается что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например винкристина и винбластина) в плазме крови и таким образом приводить к нейротоксичности что возможно может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. 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 значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Больных получающих такую комбинацию следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9 CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день затем по 200 мг два раза в сутки в течение 25 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: сочетанное применение с ивакафтором усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) усиливает воздействие ивакафтора в 3 раза и воздействие гидроксиметил- ивакафтора (M1) - в 19 раза. Пациентам одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A такие как флуконазол и эритромицин рекомендуется снизить дозу 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 взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократногоприема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось но оно возможно. Если Вы применяете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Флуконазол Сандоз® проконсультируйтесь с врачом.

Особые указания

Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени в т.ч. 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. Пациентов у которых во время терапии нарушаются функции печени необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении

клинических признаков и симптомов поражения печени которые могут быть связаны с применением флуконазола (астения анорексия постоянная тошнота рвота желтуха) препарат следует отменить и проконсультироваться с врачом. Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При лечении многократными дозами флуконазола дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина. Как и при применении других азолов флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов одновременно получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда или инданедион. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Сообщалось о случаях суперинфекции вызванной отличными от Candida albicans штаммами Candida которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например. Candida krusei). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия. Как и другие азолы флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение QT через ингибирование тока калиевого канала внутреннего выпрямления (Ikr). Пролонгация QT вызванная другими лекарственными средствами (такими как амиодарон) может быть усилена посредством ингибирования цитохрома P450 CYP3A4. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска такими какорганические заболевания сердца нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. Пациенты с гипокалиемией и развившейся сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий в т.ч. тахисистолической типа "пируэт" (torsade de pointes). При применении флуконазола в

дозе 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог. При возникновении данных побочных эффектов не следует управлять транспортными средствами механизмами.

Условия хранения

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