МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Микомакс®

Регистрационный номер: П N013252/01.

Торговое наименование препарата: Микомакс®.

Международное непатентованное наименование: флуконазол.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав

В 1 капсуле 100 мг содержится:

активное вещество: флуконазол - 100 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 23,50 мг, крахмал прежелатинизированный - 71,10 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,20 мг, магния стеарат - 5,00 мг, натрия лаурилсульфат - 0,20 мг;

оболочка капсулы:

крышечка: краситель синий патентованный (Е 131) - 0,085 %, краситель железа оксид желтый 0,0708 %, титана диоксид 3 %, желатин до 100 %;

корпус: титана диоксид - 2 %, желатин - до 100 %, чернила черные*.

В 1 капсуле 150 мг содержится:

активное вещество: флуконазол 150 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 35,25 мг, крахмал прежелатинизированный - 106,65 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,30 мг, магния стеарат - 7,50 мг, натрия лаурилсульфат - 0,30 мг;

оболочка капсулы:

крышечка: краситель синий патентованный (Е 131) - 0,23 %, титана диоксид 3 %, желатин до 100 %;

корпус: титана диоксид - 2 %, желатин - до 100 %, чернила черные*.

*OPACODE BLACK (шеллак, железа оксид чёрный, н-бутанол, вода очищенная, пропиленгликоль, промышленный метилированный спирт, изопропиловый спирт) или TekPrint™SW-9008 Black ink (шеллак, спирт абсолютный, бутиловый спирт, пропиленгликоль, вода очищенная, аммиака раствор концентрированный, калия гидроксид, железа оксид черный).

96782

Описание

Капсулы 100 мг

Корпус: белого цвета непрозрачный с черной надпечаткой «MYCO 100». Крышечка: голубого цвета, непрозрачная.

Капсулы 150 мг

Корпус: белого цвета непрозрачный с черной надпечаткой «MYCO 150». Крышечка: синего цвета, непрозрачная.

Содержимое капсулы – от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета порошок.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является сильным селективным ингибитором синтеза эргостерола в клеточных мембранах грибов. Механизм противогрибкового действия флуконазола заключается в специфическом ингибировании активности изоферментов системы Р450 гриба, что приводит к угнетению основного этапа биосинтеза эргостерола гриба.

Была показана активность флуконазола *in vitro* и в клинике в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans, Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus neoformans*.

Была показана активность флуконазола *in vitro* также в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: *Candida dubliniensis, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida lusitaniae*.

Препарат эффективен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.*, включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии; *Cryptococcus neoformans,* включая внутричерепные инфекции; *Microsporum spp.; Trichophyton spp*. Флуконазол также эффективен при эндемичных микозах, вызванных *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis,* включая внутричерепные инфекции, *Histoplasma capsulatum* (в том числе и при иммунодепрессии).

Флуконазол имеет высокую специфичность в отношении изоферментов системы цитохрома Р450 грибов и мало влияет на изоферменты системы цитохрома Р450 у человека.

При приеме флуконазола в дозе 50 мг в сутки ежедневно в течение 28 дней не наблюдается изменения концентрации тестостерона в плазме крови у мужчин или концентраций стероидных гормонов у женщин детородного возраста. Кроме этого, флуконазол в дозе 200-400 мг в сутки не оказывал клинически значимого влияния на концентрации эндогенных стероидов или на гормональную реакцию на введение АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

Механизмы резистентности

Резистентность к флуконазолу может развиться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14-α-деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из клетки гриба. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым противогрибковым средствам).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности к многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл), рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida krusei резистентна к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается. Биодоступность флуконазола составляет 90 %. Максимальная концентрация (C_{max}) флуконазола в плазме крови после

приема внутрь натощак в дозе 150 мг составляет 90 % от его концентрации в плазме при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. После приема флуконазола внутрь C_{max} достигается через 0,5-1,5 часа, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 30 часов. Концентрации в плазме крови находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы. 90 % равновесной концентрации достигается к 4 - 5 дню ежедневного приема флуконазола 1 раз в сутки.

Введение в первый день ударной дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь 90 % равновесной концентрации уже ко второму дню.

Объем распределения (V_d) приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – 11-12 %.

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны его концентрации в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % от его концентрации в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации флуконазола, которые превышают его концентрации в плазме крови.

При приеме флуконазола в дозе 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое кожи составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после 4-х месяцев его приема в дозе 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых ногтях и 1,8 мкг/г – в пораженных ногтях. Через 6 месяцев после прекращения лечения в ногтях все еще сохраняется поддающаяся определению концентрация флуконазола.

Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80 % введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина (КК). Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

Длительный $T_{1/2}$ флуконазола из плазмы крови является основанием для однократного применения при вагинальном кандидозе, а также применения 1 раз в сутки или 1 раз в неделю в связи с другими показаниями.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается от 30 до 98 часов. Поэтому у данной категории пациентов необходимо снижение дозы препарата.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыведения (час)	Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (мкг*ч/мл)
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Многократно – внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Фармакокинетику флуконазола (однократно внутрь в дозе 50 мг) изучали у 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, 10 из которых одновременно принимали диуретики. C_{max} составила 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средняя AUC составила 76,4 ± 20,3 мкг×ч/мл, средний терминальный $T_{1/2}$ составил 46,2 часа. Данные фармакокинетические показатели выше аналогичных показателей, описанных у здоровых молодых добровольцев. Одновременный прием диуретиков значимо не изменял AUC или C_{max}. Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, обнаруженный в неизмененном виде в моче (0-24 ч, 22 %), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов в целом были ниже, чем у молодых добровольцев. Поэтому изменение распределения флуконазола у пожилых пациентов, по всей видимости, связано со сниженной функцией почек в данной возрастной группе.

Показания к применению

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- Криптококкового менингита.
- Кокцидиоидомикоза.
- Инвазивного кандидоза.
- Слизистого кандидоза, в том числе орофарингального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кожно-слизистого кандидоза.
- Вагинального кандидоза, острого или рецидивирующего, когда местная терапия не применима.
- Кандидозного баланита, когда местная терапия не применима.
- Дерматомикозов, в том числе дерматофитии стоп, дерматофитии туловища, паховой дерматофитии, разноцветного лишая и кандидоза кожи, когда показано

96782

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, проходящими 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.

Противопоказания

- Одновременный прием терфенадина при необходимости многократного приема флуконазола в дозе 400 мг в сутки и более, а также других лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT и вызывать желудочковые тахикардии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», метаболизм которых происходит при помощи изофермента CYP3A4, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон и эритромицин.
- Повышенная чувствительность к флуконазолу или близким по структуре азольным соединениям, а также вспомогательным веществам препарата и веществам, входящим в состав оболочки капсулы.
- Дети с массой тела менее 40 кг (для дозировок – 100 мг и 150 мг).
- Врожденная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания в составе препарата лактозы).

С осторожностью

- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (требуется коррекция дозы флуконазола).
- Потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения водно-электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии).
- Одновременный прием терфенадина при приеме флуконазола в дозе менее 400 мг сутки.
- Появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Были получены сообщения о врожденных аномалиях (включая брахицефалию, дисплазию ушей, гигантский передний родничок, искривление бедренной кости и сращение лучевой и плечевой кости) у детей, матери которых принимали флуконазол в течение минимум 3-х или более месяцев в высоких дозах (400-800 мг в сутки) для лечения кокцидиоидомикоза. Связь между применением флуконазола и этими явлениями не выяснена.

Применение флуконазола в высоких дозах и/или для длительного лечения не рекомендуется во время беременности, за исключением случаев потенциально угрожающих жизни инфекций.

Данные, полученные у нескольких сотен беременных женщин, принимавших стандартные дозы флуконазола (менее 200 мг в сутки) однократно или многократно в I триместре беременности, не продемонстрировали повышенного риска развития нежелательных явлений со стороны плода.

Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не следует применять во время беременности при отсутствии явной необходимости.

Женщинам детородного возраста во время терапии флуконазолом следует использовать средства контрацепции.

Период грудного вскармливания

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его применение у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком, независимо от приема пищи.

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 введения на пероральный прием препарата или, наоборот, изменения суточной дозы не требуется.

Суточная доза флуконазола 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. Пациентам со 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 1 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 суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Для профилактики рецидива криптококкового менинигита у пациентов с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом в дозе 200 мг в сутки можно продолжать в течение неопределенного периода времени.
- При *кокцидиоидомикозе* может потребоваться применение препарата в дозе 200 - 400 мг в сутки. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально, она может продолжаться до 2 лет; длительность терапии 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 в сутки. 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.

96782

Лечение слизистого кандидоза

- При орофарингеальном кандидозе насыщающая доза составляет 200 - 400 мг в первый день, последующая доза – 100 - 200 мг 1 раз в сутки в течение 7 - 21 дней. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной системы лечение можно продолжать в течение более длительного времени.
- При кандидурии эффективная доза обычно составляет 200 - 400 мг в сутки при длительности лечения 7 - 21 день. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.
- При хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют дозы 100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.
- При кандидозе пищевода насыщающая доза составляет 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 системы 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 флуконазол применяют по 100 - 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически сниженным иммунитетом.
- 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 3 дня - всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем - поддерживающая доза 150 мг 1 раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

Лечение дерматомикозов

1. При инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Длительность терапии обычно составляет 2 -

4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия до 6 недель.

2. При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300 - 400 мг 1 раз в неделю в течение 1 - 3 недель.

- При *онихомикозе* рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 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. 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 1 раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз в сутки. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в $мм^3$, лечение продолжают еще 7 дней.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Флуконазол применяют ежедневно 1 раз в сутки.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг массы тела в сутки. 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 массы тела в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Для *подавления рецидива криптококкового менингита у детей со СПИДом* рекомендованная доза флуконазола составляет 6 мг/кг массы тела в сутки.

Для *профилактики грибковых инфекций у детей с иммунодепрессией, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии*, препарат применяют по 3 - 12 мг/кг массы тела в сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для пациентов с почечной недостаточностью).

При невозможности правильного использования у детей флуконазола в форме капсул следует рассмотреть возможность их замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

Применение у пожилых пациентов

При отсутствии симптомов почечной недостаточности флуконазол применяют в обычной дозе. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушениями функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 100 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100 %
< 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждого сеанса 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 нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Побочное действие

Наиболее частыми (> 1/10) нежелательными реакциями являются головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови и кожная сыпь.

Во время применения флуконазола наблюдались следующие нежелательные реакции. Частота классифицируется следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100); редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000); очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основе имеющихся данных).

96782

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: астения, лихорадка, повышенная утомляемость, недомогание.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, судороги, парестезия, изменения вкусовых ощущений, бессонница, сонливость.

Редко: тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь.

Нечасто: кожный зуд, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь (включая фиксированную лекарственную сыпь), крапивница.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нечасто: холестаз, гипербилирубинемия, желтуха.

Редко: некроз гепатоцитов, печеночная недостаточность, гепатит, гепатоцеллюлярное поражение, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

96782

Нарушения со стороны сердца

Редко: желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Применение у детей

Характер и частота нежелательных реакций и лабораторных отклонений, зарегистрированных во время клинических исследований у детей (за исключением лечения кандидоза гениталий), сравнимы с таковыми у взрослых.

У некоторых пациентов, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом 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

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, и в одном случае у 42 - летнего пациента, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение. Пациент был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 часов. В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка). Флуконазол выводится в основном через почки, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Однократный и многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм *феназона*.

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами противопоказано

Цизаприд: имелись сообщения о неблагоприятных реакциях со стороны сердца, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» у пациентов, одновременно получающих флуконазол и цизаприд. В контролируемых исследованиях было выявлено, что одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводил к достоверному повышению плазменных концентраций цизаприда и увеличению продолжительности интервала QT. Одновременный прием цизаприда у пациентов, получающих флуконазол, противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Терфенадин: некоторые азолы в сочетании с терфенадином ассоциировались с

96782

возникновением серьезных нарушений ритма, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», вследствие увеличения продолжительности интервала QT. Исследования, проведенные с флуконазолом, показали, что при суточной дозе флуконазола 200 мг не наблюдалось удлинения интервал QT. При применении флуконазола в дозе 400 или 800 мг наблюдалось значимое повышение плазменной концентрации терфенадина. Прием флуконазола в дозе 400 мг и более в сочетании с терфенадином противопоказан. Пациенты должны тщательно наблюдаться при одновременном приеме терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки (см. раздел «С осторожностью»).

Астемизол: одновременное применение флуконазола и астемизола может приводить к снижению клиренса астемизола. В результате повышения плазменных концентраций астемизола может возникать удлинение интервала QT и редко желудочковая тахикардия типа «пируэт». Одновременный прием флуконазола и астемизола противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Пимозид: несмотря на отсутствие исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременный прием флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. Повышение плазменных концентраций пимозида может привести к удлинению интервала QT и редко к желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременный прием флуконазола и пимозида противопоказан (см. Раздел «Противопоказания»).

Хинидин: несмотря на отсутствие исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременный прием флуконазола с хинидином может вызывать угнетение метаболизма хинидина. Применение хинидина было ассоциировано с удлинением интервала QT и редко с желудочковой тахикардией типа «пируэт». Одновременный прием флуконазола и хинидина противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Амиодарон: 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»).

Эритромицин: одновременный прием флуконазола и эритромицина может приводить к повышению риска кардиотоксичности (удлинение интервала QT, развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт») и, впоследствии, к внезапной сердечной смерти. Одновременный прием флуконазола и эритромицина противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременный прием со следующими лекарственными средствами не рекомендован

Галофантрин: флуконазол может повышать плазменные концентрации галофантрина из-за угнетения изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как

и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, возможно развитие аритмии желудочковой тахистолической типа «пируэт», поэтому совместное применение их не рекомендуется.

В связи с одновременным применением следующих лекарственных средств требуется соблюдение мер предосторожности и подбор дозы

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Рифампицин: при сочетании флуконазола с рифампицином было отмечено уменьшение $T_{1/2}$ флуконазола приблизительно на 20 %, плазменной концентрации – на 25 %. Поэтому пациентам, получающим одновременно рифампицин, дозу флуконазола целесообразно увеличить.

Гидрохлоротиазид: в фармакокинетическом исследовании взаимодействий одновременный прием многократных доз гидрохлоротиазида здоровыми добровольцами, получающими флуконазол, приводил к увеличению плазменной концентрации флуконазола на 40 %. Данный эффект не требует изменений в схеме дозирования флуконазола у пациентов, одновременно получающих мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является сильным 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: при приеме флуконазола в дозе 400 мг и внутривенного введения алфентанила в дозе 20 мкг/кг у здоровых добровольцев AUC_{10} алфентанила увеличивалась в 2 раза, возможно, из-за угнетения изофермента CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает влияние амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно определять в начале комбинированного лечения и через одну неделю после его начала. При необходимости следует подобрать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: при одновременном введении флуконазола и амфотерицина В у

96782

инфицированных мышей с нормальным иммунитетом и угнетением иммунитета были отмечены следующие результаты: небольшое аддитивное противогрибковое действие при системном поражении *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепном поражении *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух лекарственных препаратов на фоне системного поражения *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, отмеченных в ходе данных исследований не ясна.

Антикоагулянты: как и при использовании других азольных противогрибковых средств, в ходе пострегистрационного применения были описаны кровотечения (образование гематом, кровотечение из носа или желудочно-кишечного тракта, гематурия и мелена) в связи с повышением протромбинового времени у пациентов, принимающих флуконазол совместно с *варфарином*. При одновременном приеме флуконазола с варфарином наблюдалось увеличение протромбинового времени в 2 раза, возможно, за счет угнетения флуконазолом изофермента CYP2C9, посредством которого метаболизируется варфарин. У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты или инданедион, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Может возникнуть необходимость в подборе дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам, триазолам: после приема мидазолама внутрь флуконазол значительно увеличивал концентрацию мидазолама, что может приводить к изменению психомоторной функции. Одновременный пероральный прием флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг повышал AUC мидазолама в 3,7 раза и $T_{1/2}$ в 2,2 раза. Флуконазол в дозе 200 мг в сутки совместно с пероральным приемом триазолама в дозе 0,25 мг повышал AUC триазолама в 4,4 раза, $T_{1/2}$ – в 2,3 раза. На фоне одновременного применения флуконазола было отмечено усиление и удлинение действия триазолама. При необходимости одновременного лечения бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, необходимо учитывать снижение дозы бензодиазепина, также следует контролировать состояние пациентов соответствующим образом.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина, было отмечено повышение концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %. Существует риск интоксикации карбамазепином. Может возникнуть необходимость в подборе дозы карбамазепина в зависимости от оценки концентрации/эффекта.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов: метаболизм некоторых антагонистов кальциевых каналов *(нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин)* происходит при помощи изофермента CYP3A4. Флуконазол может повышать системное

96782

воздействие антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован частый контроль возникновения нежелательных явлений.

Целекоксиб: в ходе одновременного лечения флуконазолом (200 мг в сутки) и целекоксибом (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба возрастали на 68 % и 134 % соответственно. При совместном приеме с флуконазолом может потребоваться половина дозы целекоксиба.

Циклофосфамид: одновременное применение флуконазола и циклофосфамида приводило к повышению концентрации билирубина и креатинина в плазме крови. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Фентанил: был описан один случай интоксикации фентанилом с летальным исходом из-за возможного взаимодействия фентанила с флуконазолом. Кроме того, у здоровых добровольцев флуконазол приводил к выраженной задержке выведения фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов из-за возможного риска угнетения дыхания. Может потребоваться подбор дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: риск развития миопатии и рабдомиолиза возрастает при совместном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизм которых происходит при помощи изофермента CYP3A4 *(аторвастатин* и *симвастатин)* или при помощи изофермента CYP2C9 *(флувастатин).* При необходимости проведения совместного лечения следует контролировать состояние пациентов на предмет возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза, также следует проверять концентрацию креатинкиназы. Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить при выраженном повышении креатинкиназы, а также развитии миопатии/рабдомиолиза или подозрении на них.

Иммуносупрессоры (циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус)

Циклоспорин: флуконазол значительно увеличивает концентрацию и AUC циклоспорина. Во время сопутствующей терапии флуконазолом (200 мг в сутки) и циклоспорином (2,7 мг/кг/сут) AUC циклоспорина увеличивается в 1,8 раза. При применении такого сочетания необходимо снижение дозы циклоспорина с учетом его концентрации.

Эверолимус: несмотря на отсутствие исследований *in vivo* или *in vitro,* флуконазол может повышать концентрации эверолимуса в плазме крови путем угнетения изофермента CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает плазменные концентрации сиролимуса, возможно, путем угнетения метаболизма сиролимуса при помощи изофермента CYP3A4 и P-

гликопротеина. Данную комбинацию препаратов можно использовать на фоне подбора дозы сиролимуса в зависимости от оценки концентрации/эффективности.

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в плазме крови после перорального приема (в < 5 раз) из-за угнетения метаболизма такролимуса посредством изофермента CYP3A4 в кишечнике. На фоне внутривенного введения такролимуса значимых изменений фармакокинетики не отмечено. Повышение концентраций такролимуса было связано с нефротоксичностью. Дозу такролимуса при пероральном приеме следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса в крови.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана с образованием активного метаболита (E-31 74), ответственного за большую часть угнетения рецепторов ангиотензина II, которое возникает во время лечения лозартаном. У пациентов следует постоянно контролировать артериальное давление.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в плазме крови. Может возникнуть необходимость в подборе дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): C_{max} и AUC *флурбипрофена* возрастали на 23 % и 81 % на фоне совместного применения флуконазола по сравнению с монотерапией флурбипрофеном. Аналогичным образом C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] возрастали на 15 % и 82 % на фоне совместного приема флуконазола с *рацемическим ибупрофеном* (400 мг) по сравнению с монотерапией рацемическим ибупрофеном.

Несмотря на отсутствие специальных исследований, флуконазол может усиливать системное воздействие других нестероидных противовоспалительных средств, метаболизм которых происходит при помощи изофермента CYP2C9 (например, *напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака*). Рекомендован частый контроль нежелательных явлений и признаков токсичности НПВС. Может потребоваться подбор дозы НПВС.

Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное повторное внутривенное введение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина приводило к увеличению AUC_{24} фенитоина на 75 % и C_{min} на 128 %. При совместном применении следует контролировать концентрации фенитоина в сыворотке с целью избежания токсичности фенитоина.

Преднизон: был получен отчет о том, что у пациента, перенесшего пересадку печени и принимавшего преднизон, возникла острая недостаточность коры надпочечников после прекращения трехмесячного лечения флуконазолом. Прекращение приема флуконазола

96782

вероятно привело к усилению активности изофермента CYP3A4, что повлекло за собой усиление метаболизма преднизона. Состояние пациентов, длительно принимающих флуконазол и преднизон, следует тщательно контролировать на предмет возникновения недостаточности коры надпочечников после прекращения приема флуконазола.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к увеличению плазменной концентрации рифабутина до 80 %. У пациентов, которые одновременно принимают флуконазол и рифабутин, возможно развитие увеита. При проведении комбинированной терапии следует учитывать симптомы токсичности рифабутина и контролировать состояние пациентов.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира примерно на 50 % и 55 % соответственно из-за угнетения печеночного метаболизма саквинавира при участии изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучали, оно может быть более выраженным. Может возникнуть необходимость в подборе дозы саквинавира.

Гипогликемические средства для перорального применения (производные сульфонилмочевины): было продемонстрировано, что при совместном применении флуконазола и гипогликемических средств для перорального применения (производных сульфонилмочевины) таких как *хлорпропамид, глибенкламид, глипизид* и *толбутамид* возрастает их плазменная концентрация и увеличивается $T_{1/2}$. Одновременное применение флуконазола и гипогликемических средств для перорального применения (производных сульфонилмочевины) возможно, но следует учитывать вероятность развития гипогликемии и тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови; в редких случаях может потребоваться снижение дозы гипогликемического средства.

Теофиллин: флуконазол повышает плазменные концентрации теофиллина. Применение флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней приводило к 18 % снижению средних значений плазменного клиренса теофиллина. Пациенты, которые получают высокие дозы теофиллина или у которых имеется вероятность токсического воздействия теофиллина, должны находиться под наблюдением с целью раннего выявления симптомов передозировки теофиллина. При появлении признаков токсичности лечение следует изменить.

Алкалоиды барвинка: хотя не было проведено никаких исследований, флуконазол может повышать плазменные концентрации алкалоидов барвинка *(винкристин, винбластин)* и вызывать симптомы нейротоксичности, которая, возможно, связана с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А: на основании отчета о случае у одного пациента, получающего комбинацию

96782

полностью транс-ретиноидной кислоты (кислой формы витамина А) и флуконазола, нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы развились в форме доброкачественной внутричерепной гипертензии, которая исчезла после прекращения лечения флуконазолом. Данную комбинацию препаратов можно использовать, однако, следует учитывать частоту возникновения нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4): одновременное пероральное применение вориконазола (400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и пероральное применение флуконазола (400 мг в 1 день, затем 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) у 8 здоровых мужчин-испытуемых привело к повышению C_{max} и AUCτ вориконазола в среднем на 57 % (90 % доверительный интервал: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % доверительный интервал: 40 %, 128 %) соответственно. Влияние снижения дозы и/или кратности приема вориконазола и флуконазола на данный эффект не установлено. При приеме вориконазола после флуконазола рекомендован контроль нежелательных явлений, связанных с вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % из-за примерно 45 % снижения клиренса зидовудина после перорального приема. $T_{1/2}$ зидовудина также удлинялся примерно на 128 % после комбинированного лечения с флуконазолом. Состояние пациентов, получающих эту комбинацию, следует контролировать на предмет развития связанных с зидовудином побочных реакций. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы зидовудина.

Азитромицин: не было выявлено никакого значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении флуконазола в дозе 50 мг и пероральных контрацептивов не наблюдалось значимых изменений плазменных концентраций *этинилэстрадиола* и *левоноргестрела*, но при применении 200 мг флуконазола наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40 % и левоноргестрела – на 24 %. Поэтому не ожидается влияния флуконазола на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изоферментами CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

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 CYP3A4, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Лечащие врачи должны иметь в виду, что исследования по лекарственным взаимодействиям с другими лекарственными средствами не проводились, но развитие таких взаимодействий возможно.

Исследования по взаимодействию показали, что при одновременном приеме пищи, циметидина, антацидов или облучении всего тела для трансплантации костного мозга, не наблюдалось клинически значимого ухудшения абсорбции флуконазола.

Особые указания

Дозу следует подбирать с учетом возбудителя и тяжести грибковой инфекции. При всех показаниях лечение препаратом необходимо продолжать до наступления клинико-лабораторной ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

В ходе лечения необходимо контролировать гематологические показатели, функцию почек и печени.

Нарушения функции печени

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 флуконазолом, не отмечено явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Следует проинформировать пациента о возможных клинических симптомах поражения печени (астения, анорексия, стойкая тошнота, рвота и желтуха). При их возникновении лечение флуконазолом следует немедленно прекратить, пациенту необходимо проконсультироваться с врачом. За пациентами, у которых развились отклонения функциональных проб печени во время терапии флуконазолом, следует проводить тщательное наблюдение на предмет развития более серьезного поражения печени.

Нарушения функции почек

Препарат Микомакс® следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции почек (необходима коррекция дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина, см. раздел «Способ применения и дозы»).

Кожные реакции

В редких случаях в ходе лечения флуконазолом у пациентов возникали эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

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 мультиформной эритемы.

Изоферменты системы цитохрома Р450

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися с помощью изоферментов системы цитохрома Р450. Флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. Следует контролировать состояние пациентов, принимающих препарат Микомакс® совместно с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых происходит при помощи изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Удлинение интервала QT

Некоторые азолы, включая флуконазол, ассоциировались с удлинением интервала QT на ЭКГ. Во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о редких случаях удлинения интервала QT и развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт» во время лечения флуконазолом. Этот эффект чаще наблюдался у пациентов с тяжелой патологией сердца и множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения водно-электролитного баланса и одновременное применение препаратов, которые могут способствовать возникновению нарушений ритма. Препарат Микомакс® пациентам с потенциально проаритмогенными состояниями следует принимать с осторожностью. Одновременное применение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4, противопоказан (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Галофантрин

Галофантрин в рекомендованных терапевтических дозах удлинял интервал QTc, а также является субстратом изофермента CYP3A4. Поэтому одновременное применение

96782

флуконазола и галофантрина не рекомендовано.

Терфенадин

При совместном приеме флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки с терфенадином следует тщательно контролировать состояние пациентов.

Недостаточность надпочечников

Кетоконазол может вызывать недостаточность надпочечников, и это состояние также, хотя и редко, может наблюдаться при применении флуконазола.

Недостаточность надпочечников, связанная с сопутствующим лечением преднизолоном, описана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Дерматофития головы

Флуконазол исследовался при лечении дерматофитии головы у детей. Было показано, что препарат не превосходил гризеофульвин, и общая частота успешного лечения составляла менее 20 %. Таким образом, препарата Микомакс® не следует применять при дерматофитии головы.

Вагинальный кандидоз

При применении флуконазола 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.

Вспомогательные вещества

Капсулы Микомакс® содержат лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный препарат.

Суперинфекция

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении препарата Микомакс® необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог. При возникновении любого из данных симптомов от управления транспортными средствами и механизмами следует воздержаться.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

По 7 капсул в блистер из Al/ПВХ/ПЭ/ПВДХ. По 1, 4 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Капсулы 150 мг.

По 1 или 3 капсулы в блистер из Al/ПВХ/ПЭ/ПВДХ. Каждый блистер вместе с инструкцией по применению помещен в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Капсулы 150 мг отпускают без рецепта (для терапии вагинального кандидоза).

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы.

Претензии потребителей направлять по адресу:

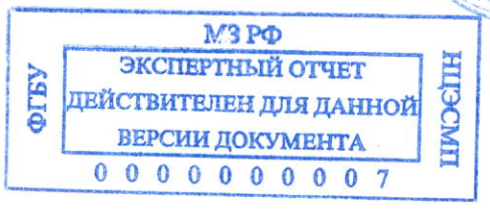
Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Устинова Е.В.





96782