ЛП-013252/01-210319

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Микомакс®

наименование лекарственного препарата

капсулы, 100 мг, 150 мг

лекарственная форма, дозировка

Зентива к.с., Чешская Республика

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 210319 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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,

116049

Старая редакция	Новая редакция
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).	пимозид, хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); • дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; • детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).
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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали флуконазол в дозе 150 мг однократно или

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 (см. раздел «Фармакокинетика»). Период полувыведения препарата из грудного молока приблизительно равен периоду полувыведения из плазмы – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно), и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых.

116049

Старая редакция	Новая редакция
	Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении препарата Микомакс® на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения препарата Микомакс® и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении. ***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

116049

Старая редакция	Новая редакция
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 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	мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано. *Терфенадин:* при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При применении 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. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут 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 или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, 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

116049

Старая редакция	Новая редакция
желудочковая тахикардия типа «пируэт». Одновременный прием флуконазола и астемизола противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).	аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное примене ние астемизола и флуконазола противопоказано.
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»).	*Пимозид:* несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременное 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, к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.
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»).	*Хинидин:* несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременное применение флуконазола 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.
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	*Эритромицин:* одновременное

Старая редакция	Новая редакция
«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 %,	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. ***Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:*** *Галофантрин:* флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, поэтому совместное применение их не рекомендуется. ***Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:*** *Амиодарон:* Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности, при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг). ***Следует соблюдать осторожность и,***

116049

Старая редакция	Новая редакция
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.	***возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:*** *Препараты, влияющие на флуконазол:* *Гидрохлоротиазид:* многократное применение гидрохлоротиазида 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 умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами

116049

Старая редакция	Новая редакция
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 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*	CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении 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 алфетанила. 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. *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):*

Старая редакция	Новая редакция
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 воздействие антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован частый контроль возникновения нежелательных явлений.	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 применении однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, *Cmax* - на 20-32 % 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. *Блокаторы кальциевых каналов:* некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин,

116049

Старая редакция	Новая редакция
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	верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. *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 лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами. *Циклоспорин:* у пациентов с трансплантированной почкой, применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном применении 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

116049

Старая редакция	Новая редакция
(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	и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. *Фентанил:* имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:* при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментам CYP2D6 (такими как, флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии 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 имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

116049

Старая редакция	Новая редакция
CYP3A4 и Р-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 (Е-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 %	*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):* C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогично C_{max} 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 C_{max} 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,

116049

Старая редакция	Новая редакция
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	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. *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. *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

Старая редакция	Новая редакция
недостаточность коры надпочечников после прекращения трехмесячного лечения флуконазолом. Прекращение приема флуконазола 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 Р-гликопротеина. Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучали, оно может быть более выраженным. Может возникнуть необходимость в подборе дозы саквинавира. *Гипогликемические средства для*	может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. *Фенитоин:* одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. 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. *Ивакафтор:* при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. *Преднизон:* имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно,

Старая редакция	Новая редакция
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.	прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, 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.
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.	*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 %, C_{max} - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-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 Р-гликопротеина. Данная комбинация может

Старая редакция	Новая редакция
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 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 %,	применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. *Препараты сульфонилмочевины:* флуконазол, при одновременном применении, 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

116049

Старая редакция	Новая редакция
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	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 изоферментов CYP3A4 и 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

116049

Старая редакция	Новая редакция
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,	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 C_{max} 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 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского

116049

Старая редакция	Новая редакция
циметидина, антацидов или облучении всего тела для трансплантации костного мозга, не наблюдалось клинически значимого ухудшения абсорбции флуконазола.	пола привело к увеличению C_{max} 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. 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 однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.
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	**Особые указания** Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличным и от Candida albicans штаммами Candida, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, Candida krusei). В подобных случаях может потребоваться

Старая редакция	Новая редакция
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	альтернативная противогрибковая терапия. Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у больных 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 больного. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Больных, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо

116049

Старая редакция	Новая редакция
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	наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной экссудативной эритемы. Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Как и другие азолы, флуконазол может

116049

Старая редакция	Новая редакция
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	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»). При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у больных с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Повышенный риск развития угрожающей жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии может возникнуть у пациентов с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию. Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Сообщалось о развитии недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих терапию другими азолами (например, кетоконазолом). У пациентов, получающих флуконазол, наблюдались обратимые случаи недостаточности коры

Старая редакция	Новая редакция
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.	надпочечников.

Менеджер по регистрации

Устинова Е.В.

«Санофи Россия» Sanofi Russia AO Отдел регистрации

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000011 ФГБУ НЦЭСМП

116049