

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « » ____ 20__ г.
№

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Микосист®

Международное непатентованное название

Флуконазол

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы 50 мг, 150 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Противогрибковые препараты для системного применения. Триазола
производные. Флуконазол.

Код АТХ J02AC01

Показания к применению

Препарат Микосист® предназначен для лечения грибковых инфекций.

Микосист® применяется для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, в том числе орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта и местного лечения недостаточно;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;
- дерматомикозы, в том числе *дерматофития стоп, дерматофития*

туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показана системная терапия;

- *дерматофития ногтей (онихомикоз)*, когда лечение другими препаратами не приемлемо.

Препарат Микосист® применяется для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива;
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, получающие химиотерапию, или пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований; после получения результатов терапию необходимо скорректировать соответствующим образом.

Следует учитывать официально утвержденные рекомендации по применению других противогрибковых средств.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу, азольным соединениям со сходной структурой или к любому из вспомогательных веществ;
- одновременный прием с терфенадином (во время применения многократных доз флуконазола от 400 мг и выше);
- совместный прием флуконазола с препаратами, удлиняющими интервал QT, которые метаболизируются посредством цитохрома P450 (CYP) 3A4, такие как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин;
- детский возраст до 18 лет (в связи с содержанием в составе капсулы красителя - индигокармин (E 132));
- наследственная непереносимость лактозы, галактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами противопоказано.

Цизаприд: При одновременном применении флуконазола и цизаприда отмечались нежелательные явления со стороны сердца, в том числе

полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт». Одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к значимому увеличению концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременный прием флуконазола и цизаприда противопоказан.

Терфенадин: При применении флуконазола в суточной дозе 200 мг не удалось выявить удлинение интервала QTc. При применении флуконазола 400 и 800 мг в сутки было показано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут и выше значимо увеличивает концентрацию терфенадина в плазме крови при одновременном применении с ним. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг и более с терфенадином противопоказано. Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки и терфенадина необходимо проводить под строгим контролем.

Астемизол: Одновременное применение флуконазола с астемизолом может снизить клиренс астемизола. Это сопровождается увеличением концентрации астемизола в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях — к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид: Одновременное применение флуконазола и пимозида может привести к угнетению метаболизма пимозида. Повышение концентрации пимозида в плазме крови, в свою очередь, может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях — к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано.

Хинидин: Одновременное применение флуконазола и хинидина может привести к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина сопровождается удлинением интервала QT и в редких случаях — развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано.

Эритромицин: Одновременное применение флуконазола и эритромицина может повысить риск кардиотоксических эффектов (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами не рекомендуется.

Галофантрин: Флуконазол может увеличить концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибирующим действием на изофермент CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повысить риск кардиотоксических эффектов (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, внезапной сердечной смерти. Следует избегать этой комбинации.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении.

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола с амиодароном

может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при назначении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Одновременное применение с перечисленными далее лекарственными средствами требует осторожности и коррекции дозы

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Рифампицин: Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к уменьшению площади под кривой концентрация-время (AUC) флуконазола на 25 % и укорочению периода его полувыведения на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

При приеме флуконазола внутрь одновременно с пищей, циметидином, антацидами или после тотального облучения тела при подготовке к трансплантации костного мозга клинически значимого нарушения всасывания флуконазола не происходит.

Гидрохлоротиазид: Одновременный многократный прием гидрохлоротиазида и флуконазола приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Такая степень влияния не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов цитохрома P450 (CYP) 2C9 и 3A4. Флуконазол также является мощным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо наблюдаемых/доказанных взаимодействий, перечисленных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения концентрации в плазме крови других соединений, метаболизирующихся изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении этих комбинаций, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Ингибирующее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4–5 дней после прекращения его приема в связи с длительным периодом полувыведения.

Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155 %. При совместном применении аброцитиниба с флуконазолом следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его инструкции по медицинскому применению.

Алфентанил: При одновременном приеме флуконазола (400 мг) и внутривенном введении алфентанила (20 мкг/кг) AUC₁₀ алфентанила увеличивалась в 2 раза, вероятно, в связи с ингибированием CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Можно определить концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии

и через одну неделю. При необходимости дозу амитриптилина/нортриптилина следует скорректировать.

Амфотерицин В: При одновременном применении флуконазола и амфотерицина В отмечался небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системных инфекциях, вызванных *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов этих исследований не ясно.

Антикоагулянты: Как и при применении других противогрибковых препаратов азолового ряда наблюдались кровотечения (кровоподтеки, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена) в связи с удлинением протромбинового времени у пациентов, одновременно получающих флуконазол и варфарин. При одновременном применении флуконазола и варфарина протромбиновое время увеличивалось в 2 раза, вероятно, в связи с ингибированием изофермента CYP2C9, метаболизирующего варфарин. У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда одновременно с флуконазолом, необходимо тщательно контролировать протромбиновое время. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам, триазолам: После приема мидазолама внутрь флуконазол существенно увеличивал концентрацию мидазолама и его психомоторные эффекты. При одновременном приеме флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь AUC и период полувыведения мидазолама увеличивались в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. При одновременном приеме флуконазола в дозе 200 мг в сутки и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь AUC и период полувыведения триазолама увеличивались в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении с флуконазолом наблюдаются потенцирование и увеличение продолжительности действия триазолама. При необходимости терапии бензодиазепинами у пациентов, принимающих флуконазол, необходимо рассмотреть целесообразность снижения дозы бензодиазепинов. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Карбамазепин: Флуконазол подавляет метаболизм карбамазепина и увеличивает его концентрацию в сыворотке крови на 30 %. Существует риск развития токсического действия карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от величины его концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол может увеличивать системную концентрацию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется регулярный контроль для своевременного выявления нежелательных явлений.

Целекоксиб: При одновременном приеме флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и AUC целекоксиба увеличивались на 68 % и 134 %, соответственно. При одновременном применении с флуконазолом может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: Комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к повышению концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эту комбинацию можно применять с учетом риска повышения концентраций билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: Зарегистрирован один летальный исход в связи с отравлением фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила с флуконазолом. Более того, было показано, что флуконазол значительно замедляет выведение фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. В связи с потенциальным риском угнетения дыхательной функции пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: При одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин) или CYP2C9 (флувастатин), увеличивается риск развития миопатии и рабдомиолиза. При необходимости комбинированной терапии пациенты должны находиться под наблюдением с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза; также необходимо контролировать активность креатинфосфокиназы. При выраженном повышении активности креатинфосфокиназы или подтвержденном/предполагаемом диагнозе миопатии/рабдомиолиза терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы необходимо прекратить.

Ибрутиниб: Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и могут повысить риск развития токсических эффектов. Если комбинированное применение этих препаратов строго необходимо, следует снизить дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки (2 капсулы) на период приема ингибитора и обеспечить строгий контроль клинического состояния пациента.

Ивакафтор: Одновременное применение с ивакафтором, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), увеличивает системную концентрацию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) — в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снизить дозу ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

Олапариб: Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию олапариба в плазме крови;

одновременное применение не рекомендуется. Если сочетанное применение крайне необходимо, следует снизить дозу олапариба до 200 мг 2 раза в сутки.

Иммунодепрессанты (т.е. циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол значительно увеличивает концентрацию и АUC циклоспорина. В период одновременного применения флуконазола в дозе 200 мг в сутки и циклоспорина (2,7 мг/кг/сут) АUC циклоспорина возрастала в 1,8 раза. Такую комбинацию можно применять, если снизить дозу циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Флуконазол может увеличить концентрацию эверолимуса в сыворотке крови за счет ингибирования изофермента CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол увеличивает концентрацию сиролимуса в плазме крови, предположительно, подавляя метаболизм сиролимуса в связи с ингибированием изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данную комбинацию можно применять после коррекции дозы сиролимуса в зависимости от его эффекта/концентрации.

Такролимус: Флуконазол может увеличивать сывороточную концентрацию такролимуса для приема внутрь в 5 раз в связи с подавлением изофермента CYP3A4, который обеспечивает метаболизм такролимуса в кишечнике. При внутривенном введении такролимуса значимых фармакокинетических изменений не наблюдалось. Повышение концентрации такролимуса может привести к нефротоксическому эффекту. Дозу такролимуса для приема внутрь необходимо снизить в зависимости от его концентрации.

Лозартан: Флуконазол подавляет трансформацию лозартана в его активный метаболит (Е-31 74), который обуславливает развитие большей части эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II. Необходимо регулярно контролировать артериальное давление у пациентов.

Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в инструкции по медицинскому применению препарата.

Метадон: Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: По сравнению с применением в виде монотерапии, C_{max} и АUC флурбипрофена при одновременном приеме с флуконазолом увеличивались на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогичным образом, C_{max} и АUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] повышались на 15 % и 82 %, соответственно, при одновременном приеме флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

Флуконазол может увеличивать системные концентрации других НПВП, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (напр., напроксен,

лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется регулярный контроль нежелательных явлений и токсичности НПВП. Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: Флуконазол подавляет метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно вызывало повышение AUC_{24} фенитоина на 75 %, а минимальную концентрацию — на 128 %. При одновременном применении необходимо контролировать концентрацию фенитоина в сыворотке крови во избежание токсического действия фенитоина.

Преднизолон: Описан случай острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени, принимавшего преднизолон, после отмены трехмесячной терапии флуконазолом. Предположительно, отмена флуконазола вызвала повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизолона. Пациенты, получающие длительную терапию флуконазолом и преднизолоном, должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков недостаточности коры надпочечников при отмене флуконазола.

Рифабутин: Флуконазол увеличивает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, приводя к росту AUC рифабутина на 80 %. Имеются сообщения о развитии увеита у пациентов, одновременно принимавших флуконазол и рифабутин. При проведении комбинированной терапии необходимо отслеживать симптомы токсичности рифабутина.

Саквинавир: Флуконазол повышает AUC и C_{max} саквинавира приблизительно на 50 % и 55 %, соответственно, в связи с подавлением метаболизма саквинавира в печени, осуществляемого изоферментом CYP3A4, и ингибированием Р-гликопротеина. Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не описано и может быть более выраженным. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: Флуконазол удлиняет период полувыведения препаратов сульфонилмочевины для приема внутрь (напр., хлорпропамида, глибенкламида, глипизида, толбутамида). При одновременном применении с флуконазолом рекомендуется регулярный контроль уровня глюкозы крови и соответствующее снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теofilлин: Прием флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней приводил к снижению средней скорости плазменного клиренса теofilлина на 18 %. Пациенты, получающие теofilлин в высоких дозах или имеющие повышенный риск развития токсического действия теofilлина, должны находиться под наблюдением для выявления признаков токсичности теofilлина на фоне приема флуконазола. При развитии признаков токсического действия необходимо скорректировать терапию.

Тофацитиниб: Системная концентрация тофацитиниба возрастает при применении тофацитиниба одновременно с препаратами, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными

ингибиторами изофермента CYP2C19 (напр., флуконазол). Таким образом, рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки, если он применяется одновременно с такими препаратами.

Толваптан: Экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200%; C_{max} на 80%) при совместном применении толваптана, субстрата CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных реакций, в частности таких как, повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении следует снизить дозу толваптана согласно инструкции по применению и тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с приемом толваптана.

Алкалоиды барвинка: Флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (напр., винкристина и винбластина) в плазме крови и приводить к развитию признаков нейротоксичности, вероятно, в связи с ингибированием изофермента CYP3A4.

Витамин А: Имеется описание одного случая развития нежелательного явления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдоопухоли головного мозга у пациента, получавшего комбинированную терапию полностью трансретиноевой кислотой (кислой формой витамина А) и флуконазолом. Явление исчезло после отмены флуконазола. Эти препараты можно применять в комбинации, но при этом следует учитывать возможность развития нежелательных явлений со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): Одновременный прием внутрь вориконазола (400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем 200 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней) привел к увеличению C_{max} и AUC вориконазола в среднем на 57 % (90 % ДИ 20–107 %) и 79 % (90 % ДИ 40–128 %), соответственно. Снижение дозы и/или кратности приема вориконазола и флуконазола не вело к устранению описанного эффекта. При применении вориконазола сразу после флуконазола рекомендуется контроль нежелательных явлений, связанных с приемом вориконазола.

Зидовудин: Флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно, в связи с замедлением клиренса зидовудина при приеме внутрь приблизительно на 45 %. Период полувыведения зидовудина аналогичным образом увеличивался приблизительно на 128 % при комбинированной терапии с флуконазолом. Пациенты, получающие такую комбинацию, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином не наблюдалось.

Пероральные контрацептивы: При применении флуконазола в дозе 50 мг не

наблюдается значимого влияния на уровни гормонов, тогда как при приеме флуконазола в дозе 200 мг в сутки АУС этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 %, соответственно. Таким образом, влияние многократного приема флуконазола в этих дозах на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов маловероятно.

Специальные предупреждения

Стригуций лишай

Флуконазол для лечения *стригущего лишая* не превосходит по эффективности гризеофульвин, а общий показатель успешного лечения не превышает 20 %. Таким образом, препарат Микосист® не следует применять для лечения *стригущего лишая*.

Кандидоз

Исследования показали превалирование инфекций штаммов *Candida* над отличными от *C. albicans*. Они часто проявляют устойчивость (например, *C. krusei* и *C. auris*) или пониженную восприимчивость к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии, при неэффективном лечении флуконазолом. Врачам рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Криптококкоз

Доказательства эффективности флуконазола при лечении криптококкоза других локализаций (напр., легочного и кожного криптококкоза) ограничены, что не позволяет дать рекомендации по дозированию.

Глубокие эндемичные микозы

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других форм эндемичных микозов, таких как *паракокцидиомикоз*, *лимфокожный споротрихоз* и *гистоплазмоз*, ограничены, что не позволяет дать четкие рекомендации по дозированию.

Нарушение функции почек

Препарат Микосист® следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции почек.

Надпочечниковая недостаточность

Известно, что кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность. Хотя и крайне редко, это возможно и при применении флуконазола. Описан случай надпочечниковой недостаточности, связанной с одновременным приемом преднизолона.

Гепатобилиарная система

Препарат Микосист® следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени.

Были описаны редкие случаи серьезной гепатотоксичности на фоне терапии флуконазолом, в том числе с летальным исходом, в основном у пациентов с серьезными фоновыми заболеваниями. В случаях гепатотоксичности на фоне приема флуконазола не наблюдалось четкой связи с общей суточной

дозой, продолжительностью терапии, полом или возрастом пациента. Гепатотоксичность на фоне приема флуконазола, как правило, обратима после отмены терапии.

Пациенты, у которых появляются отклонения в функциональных пробах печени на фоне терапии флуконазолом, должны находиться под строгим наблюдением для исключения развития более тяжелого поражения печени. Пациента необходимо предупредить о симптомах, указывающих на серьезное поражение печени (включая астению, отсутствие аппетита, постоянную тошноту, рвоту и желтуху). Лечение флуконазолом необходимо незамедлительно прекратить и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Некоторые азолы, в том числе флуконазол, вызывают удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT, ингибируя выпрямляющий калиевый ток (I_{kr}). Удлинение интервала QT при приеме других лекарственных препаратов (таких как амиодарон) может усиливаться при ингибировании изофермента цитохрома P450 (CYP)3A4. Отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, принимающих флуконазол. В этих сообщениях описаны пациенты с серьезными заболеваниями и многочисленными сопутствующими факторами риска, такими как органические заболевания сердца, электролитные нарушения и одновременный прием препаратов, способствующих развитию этого нежелательного явления. Пациенты с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью подвержены повышенному риску развития угрожающих жизни желудочковых аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Препарат Микосист® следует с осторожностью назначать пациентам в состоянии, способствующем развитию аритмий.

Одновременное применение других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся цитохромом P450 (CYP) 3A4, противопоказано.

Галофантрин

Установлено, что галофантрин удлиняет интервал QTc при применении в рекомендуемой терапевтической дозе и является субстратом изофермента CYP3A4. Таким образом, одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

Кожные реакции

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, во время лечения поверхностной грибковой инфекции, дальнейшую терапию этим препаратом следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными

грибковыми инфекциями необходимо проводить тщательное наблюдение и отменить флуконазол при развитии буллезных поражений или мультиформной эритемы.

При применении флуконазола сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Реакции гиперчувствительности

Были получены единичные сообщения о развитии анафилактических реакций.

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является мощным ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременном приеме препарата Микосист® и лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, метаболизирующихся изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Терфенадин

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки и терфенадина необходимо проводить под строгим контролем.

Вспомогательные вещества

Капсулы содержат безводную лактозу.

Микосист® капсулы, 50 мг - 49,5 мг в одной капсуле,

Микосист® капсулы, 150 мг - 148,5 мг в одной капсуле.

Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, галактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Во время беременности или лактации

Беременность

При планировании беременности после однократного приема флуконазола рекомендуется подождать одну неделю перед зачатием.

При более длительных курсах лечения флуконазолом следует обсудить с лечащим врачом необходимость применения надежных противозачаточных средств во время лечения и в течение одной недели после приема последней дозы.

Прием флуконазола в первом или втором триместре беременности может повысить риск самопроизвольного прерывания беременности.

Прием флуконазола в первом триместре беременности может повысить риск рождения ребенка с врожденными пороками сердца, костей и (или) мышц.

У женщин, получавших флуконазол в высоких дозах (400–800 мг в сутки) в течение трех и более месяцев для лечения кокцидиоидомикоза, отмечались случаи рождения детей с пороками развития черепа, ушных раковин, бедренных и локтевых костей. Связь между приемом флуконазола и этими случаями неясна.

Флуконазол в стандартных дозах и короткими курсами не должен применяться во время беременности без строгой необходимости.

Флуконазол в высоких дозах и (или) длительными курсами не должен применяться во время беременности, за исключением случаев угрожающих жизни инфекций.

Грудное вскармливание

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций, близких к таковым в плазме крови. После однократного приема флуконазола в дозе 150 мг грудное вскармливание можно продолжать. При применении многократных или высоких доз флуконазола грудное вскармливание не рекомендуется. Необходимо соотнести преимущества грудного вскармливания для развития и общего здоровья ребенка, необходимость назначения препарата Микосист® матери, а также принять во внимание все нежелательные последствия для ребенка, связанные с применением препарата Микосист® или заболеванием матери.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможном развитии головокружения или судорог на фоне приема препарата Микосист® и рекомендовать не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами при появлении таких симптомов.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Суточная доза зависит от характера и тяжести грибковой инфекции.

Дозы у взрослых

<u>Показания к применению</u>		<u>Дозы</u>	<u>Продолжительность лечения</u>
Криптококкоз	–Лечение криптококкового менингита.	Нагрузочная доза: 400 мг в первый день; далее 200–400 мг 1 раз в сутки	Как правило, не менее 6–8 недель. При угрожающих жизни инфекциях суточную дозу можно увеличить до 800 мг
	–Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива.	200 мг 1 раз в сутки	Применение препарата в суточной дозе 200 мг можно продолжать неопределенно долго

Кокцидиоидомикоз		200–400 мг 1 раз в сутки	От 11 до 24 месяцев или дольше в зависимости от состояния пациента. В некоторых случаях, особенно при поражении мозговых оболочек, возможно применение в суточной дозе 800 мг
Инвазивный кандидоз		Нагрузочная доза: 800 мг в первый день; далее 400 мг 1 раз в сутки	В целом, рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после получения первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
Лечение кандидоза слизистых оболочек	–Орофарингеальный кандидоз	Нагрузочная доза: 200–400 мг в первый день; далее 100–200 мг 1 раз в сутки	От 7 до 21 дня (до наступления ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с выраженным подавлением функции иммунной системы возможно более длительное лечение
	–Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200–400	От 14 до 30 дней (до наступления

		мг в первый день; далее 100–200 мг 1 раз в сутки	ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с выраженным подавлением функции иммунной системы возможно более длительное лечение
	–Кандидурия	200–400 мг 1 раз в сутки	От 7 до 21 дня. У пациентов с выраженным подавлением функции иммунной системы возможно более длительное лечение.
	–Хронический атрофический кандидоз	50 мг 1 раз в сутки	14 дней
	–Хронический кожно-слизистый кандидоз	50–100 мг 1 раз в сутки	До 28 дней. Возможны более длительные периоды лечения в зависимости от тяжести инфекции и сопутствующего нарушения функции иммунной системы
Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива	–Орофарингеальный кандидоз	100–200 мг 1 раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	У пациентов с хроническим иммунодефицитом возможно применение препарата в течение неопределенно длительного времени

	-Кандидоз пищевода	100–200 мг 1 раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	У пациентов с хроническим иммунодефицитом возможно применение препарата в течение неопределенно длительного времени
Кандидоз половых органов	-Острый вагинальный кандидоз -Кандидозный баланит	150 мг	Однократно
	-Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год).	150 мг 1 раз в 3 дня (в общей сложности три приема дозы 150 мг – в 1, 4 и 7 дни), затем поддерживающая доза 150 мг 1 раз в неделю	Длительность лечения в поддерживающей дозе – 6 месяцев.
Дерматомикоз	-дерматофития стоп, -дерматофития туловища, -паховая дерматофития, -кандидозные инфекции	150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки	2–4 недели, при дерматофитии стоп может потребоваться лечение до 6 недель
	-разноцветный лишай	300–400 мг 1 раз в неделю	1–3 недели
		50 мг 1 раз в сутки	2–4 недели
	-дерматофития ногтей (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Лечение необходимо продолжать до замещения инфицированного ногтя (полного отрастания)

			здорового ногтя). Для отрастания ногтей на пальцах кистей и стоп обычно требуется 3–6 и 6–12 месяцев, соответственно. Однако скорость роста может колебаться в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций в редких случаях может сохраняться деформация ногтей.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией		200–400 мг 1 раз в сутки	Лечение необходимо начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения количества нейтрофилов более 1000 клеток в 1 мм ³ .

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Дозу следует подбирать в зависимости от состояния функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Флуконазол выводится преимущественно почками в неизменном виде. При однократном приеме коррекции дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек, которым требуется многократный прием флуконазола, назначают первую нагрузочную дозу 50–400 мг в зависимости от рекомендуемой суточной дозы при данном показании к применению. После приема нагрузочной дозы суточную дозу (в соответствии с показанием к применению) устанавливают по следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодиализа)	50 %
Гемодиализ	100 % после каждого сеанса гемодиализа

Пациенты на гемодиализе должны принимать 100 % рекомендованной дозы после каждого сеанса гемодиализа; в дни, когда диализ не проводится, пациенты должны препарат в сниженной дозе в соответствии с клиренсом креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

Данных о применении флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, поэтому пациентам с нарушением функции печени препарат следует назначать с осторожностью.

Длительность лечения

При инфекциях, требующих многократного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к рецидиву активной инфекции.

Метод и путь введения

Для приема внутрь. Капсулы необходимо проглатывать целиком и принимать их независимо от приема пищи.

Флуконазол может приниматься внутрь или вводить внутривенно. Способ применения зависит от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на прием внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку в соответствии с возрастом, массой тела и рекомендованной дозой.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеются сообщения о передозировке флуконазола. При этом наблюдались галлюцинации и параноидальное поведение.

В случае передозировки симптоматическая терапия (поддерживающие меры и промывание желудка при необходимости) может оказаться достаточной.

Флуконазол в основном выводится с мочой; скорость выведения можно увеличить с помощью форсированного диуреза. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При появлении сомнений относительно способа применения препарата посоветуйтесь с лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто

- головная боль
- боль в животе, рвота, диарея, тошнота
- повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы крови
- сыпь

Нечасто

- анемия
- снижение аппетита
- сонливость, бессонница
- судороги, парестезия, головокружение, извращение вкуса
- вертиго
- запор, диспепсия, вздутие живота, сухость во рту
- холестаза, желтуха, повышение концентрации билирубина
- лекарственная сыпь*, крапивница, зуд, повышенная потливость
- миалгия
- утомляемость, общее недомогание, астения, лихорадка

*включая стойкую лекарственную эритему

Редко

- агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
- анафилактические реакции
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия
- тремор

- полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT
- печеночная недостаточность, печеночно-клеточный некроз, гепатит, повреждение клеток печени
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция

Частота неизвестна

- лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов: РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активное вещество – флуконазол 50 мг или 150 мг,

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, повидон, крахмал кукурузный, лактоза безводная

состав желатиновой капсулы:

корпус: титана диоксид (E 171), желатин

крышечка: индигокармин (E 132), титана диоксид (E 171), желатин.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером №4, с корпусом белого цвета и крышечкой светло-синего цвета (для дозировки 50 мг).

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером №1, с корпусом белого цвета и крышечкой синего цвета (для дозировки 150 мг).

Содержимое капсул – порошок или плотная порошкообразная масса белого или почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 7 капсул (для дозировки 50 мг) или по 1 капсуле (для дозировки 150 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой лакированной.

По 1 контурной ячейковой упаковке (для дозировки 50 мг), по 1 или 2 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 150 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 °С до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия

Н-1103, Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: RA.CISRichter@richter.hu

Держатель регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: RA.CISRichter@richter.hu

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)

+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz