Инструкция по применению
Флуконазол Штада Капсулы 150 мг 1 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Hemofarm
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Флуконазол
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 150 мг
Срок годности: 36.0

Действующее вещество

Флуконазол

Состав

Одна капсула содержит: действующее вещество — флуконазол — 150 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 0,2 мг, крахмал картофельный — 28,7 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 11,8 мг, повидон К-17 — 8,0 мг, магния стеарат — 1,1 мг, тальк — 0,2 мг. Капсулы твердые желатиновые № 1 Состав капсул: титана диоксид — 1,3333 %, краситель хинолиновый желтый [Е 104] — 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый [Е 110] — 0,0044 %, желатин — до 100 %.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность — 90 %. Максимальная концентрация (Cmax) после приёма внутрь натощак 150 мг препарата составляет 90 % от концентрации в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5 — 3,5 мг/л. Одновременный приём пищи не влияет на абсорбцию флуконазола, принятого внутрь. Время достижения максимальной концентрации после приёма внутрь натощак 150 мг препарата — 0,5 — 1,5 часа. Концентрация в плазме находится в прямой зависимости от дозы. 90 % равновесной концентрации достигается к 4-5

дню лечения препаратом (при приеме 1 раз/сут). Введение ударной дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрации, соответствующий 90 % равновесной концентрации, ко второму дню. Объём распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связь с белками плазмы крови — 11 — 12 %. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковой в плазме. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приёма внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. Флуконазол хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при грибковом менингите концентрация в СМЖ составляет около 80 % от его концентрации в плазме. В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое кожи (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные. На 7 день после приёма внутрь 150 мг флуконазола его концентрация в роговом слое кожи составляет 23,4 мкг/г, через 1 неделю после приёма второй дозы — 7,1 мкг/г. Концентрация флуконазола в здоровых ногтях после 4 месяцев применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю составляет 4,05 мкг/г и 1,8 мкг/г — в пораженных ногтях. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. Выводится преимущественно почками (80 % — в неизмененном виде, 11 % — в виде метаболитов). T1/2 (период полувыведения) флуконазола — около 30 ч. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина (КК). После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50 %. Фармакокинетика у пожилых пациентов Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, Cmax достигалась через 1,3 ч после приёма и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC (площадь под кривой концентрация-время) — 76,4 ± 20,3 мкг/ч/мл, а средний T1/2 — 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный приём диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и Cmax. КК (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменённом виде (0–24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания

Флуконазол ШТАДА показан для лечения следующих заболеваний у взрослых: острого вагинального кандидоза, когда местная терапия не применима, кандидозного баланита, когда местная терапия не применима, дерматомикозов, в т.ч. дерматофитии стоп, дерматофитии туловища, паховой дерматофитии, кожных кандидозных инфекций, когда показано системное лечение, дерматофитии ногтей (онихомикоза), когда лечение другими препаратами не приемлемо. Флуконазол ШТАДА показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых: для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год).

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком. При вагинальном кандидозе флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. При баланите, вызванном Candida, флуконазол назначают внутрь однократно в дозе 150 мг. При дерматомикозах кожи, включая дерматофитии стоп, туловища, паховой области рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю, режим дозирования зависит от клинического и микологического эффекта. Длительность терапии в обычных случаях составляет 2-4 недели, однако при дерматофитии стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель). При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3-6 мес и 6-12 мес, соответственно. Однако скорость роста ногтей может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат принимают в дозе 150 мг через каждые 3 дня — всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг 1 раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев. У пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным соединениям со сходной флуконазолу структурой. Одновременный приём терфенадина (на фоне постоянного приёма флуконазола в дозе 400 мг/сут и более), одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин, амиодарон (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Почечная недостаточность (КК менее 50 мл /мин). Период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Описано несколько случаев множественных врождённых пороков у новорождённых, 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 врождённые пороки сердца. В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врождённых аномалий с применением низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в первом триместре беременности. 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. Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции. Поскольку концентрация флуконазола в грудном молоке и в плазме одинакова, применять препарат в период грудного вскармливания противопоказано.

Побочные действия

Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, изменения вкуса, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, диарея, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, гепатоцеллюлярное повреждение, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, желтуха, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, холестаз. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, парестезия, бессонница, сонливость, тремор. Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения (кровотечения, петехии), нейтропения, агранулоцитоз. Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа пируэт (torsades de pointes) (см. раздел Особые указания). Со стороны кожных покровов: алопеция, повышенное потоотделение, эксфолиативные поражение кожи, острый генерализованный экзантематозный пустулёз, лекарственная сыпь. Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия. Со стороны обмена веществ: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия. Аллергические реакции: кожная сыпь, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в т.ч. ангионевротический отёк, отёк лица, крапивница, зуд кожи). Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго. У некоторых пациентов, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел Особые указания), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение. Лечение: симптоматическое. Промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50 %.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами 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 «Противопоказания»). 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 аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsades de pointes). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано. 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 развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsades de pointes). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано. Терфенадин. Одновременное применение азольных противогрибковых средств и терфенадина может приводить к значительному увеличению концентрации терфенадина в плазме: возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. Одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг/сут и более и терфенадина противопоказано. Хинидин. Несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsades de pointes). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано. Цизаприд. При одновременном применении флуконазола и цизаприда концентрация цизаприда в плазме может значительно увеличиваться, описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, в т.ч. мерцание/трепетание желудочков включая (torsades de pointes), увеличение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано. Эритромицин. Одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsades de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано. Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола: Препараты, влияющие на флуконазол: Гидрохлоротиазид. Одновременное применение флуконазола и гидрохлоротиазида может привести к возрастанию концентрации флуконазола в плазме на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это

учитывать. Рифампицин. Комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC на 25 % и укорочению периода полувыведения флуконазола из плазмы на 20 %. Поэтому пациентам, получающим одновременно рифампицин, дозу флуконазола целесообразно увеличить. Препараты, на которые влияет флуконазол: Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения. 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. Алкалоиды 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. Алфентанил. Отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. Амитриптилин, нортриптилин. Отмечается 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 B. В исследованиях на мышах (в том числе с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной C. albicans, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной Cryptococcus neoformans, и антагонизм при системной инфекции, вызванной A. fumigatus. Клиническое значение данных результатов не ясно. Бензодиазепины короткого действия (мидазолам, триазолам). После приёма 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 приёме однократной дозы триазолама флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, Cmax — на 25-50 % и T1/2 — на 25-50 %, благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. Варфарин. При применении флуконазола с варфарином увеличивается протромбиновое время (в среднем на 12 %). В связи с этим в период терапии и в течение 8 дней после ее завершения рекомендуется тщательно следить за показателями протромбинового времени у пациентов, получающих препарат в сочетании с кумариновыми антикоагулянтами или производными индандиона. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянта. Витамин А. Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. 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) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % и 79 %, соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. Галофантрин. Флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолического типа «пируэт» (torsades de pointes), поэтому совместное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется. Зидовудин. У пациентов, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина, наблюдается увеличение концентрации зидовудина, которое вызвано снижением превращения последнего в его главный метаболит, поэтому следует ожидать увеличения побочных эффектов зидовудина. 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 CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости 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. 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. Лозартан. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. Метадон. Флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Cmax и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогично Cmax и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 %, соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. Пероральные гипогликемические средства — производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). Возможно увеличение периода полувыведения пероральных гипогликемических средств — производных сульфонилмочевины при одновременном приеме с флуконазолом. Пероральные контрацептивы.При одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC

этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. Преднизон. Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента 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. Рифабутин. Имеются сообщения о взаимодействии флуконазола и рифабутина, сопровождавшегося повышением сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Необходимо тщательно наблюдать пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол. Саквинавир. AUC повышается приблизительно на 50 %, Cmax — на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием 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 применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. Такролимус. Флуконазол повышает концентрацию такролимуса, в связи с чем возрастает риск нефротоксического действия. Пациентов, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. Теофиллин. В случае одновременного применения с теофиллином возможно снижение средней скорости клиренса теофиллина из плазмы. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. Тофацитиниб. Экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба. Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина может привести к возрастанию концентрации фенитоина в плазме до клинически значимой степени.

Поэтому при необходимости совместного применения этих препаратов нужно мониторировать концентрации фенитоина с коррекцией его дозы с целью поддержания концентрации препарата в пределах терапевтического интервала. Фентанил. Имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно, связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. Целекоксиб. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг /сут и целекоксиба в дозе 200 мг Cmax и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Циклоспорин. Возможно повышение концентрации циклоспорина при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг/сут. Циклофосфамид. При одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. 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. 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.

Особые указания

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т. ч. с летальным исходом, главным образом у пациентов с серьёзными 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. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех

случаях, когда у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. 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. Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приёме флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р-450. При совместном применении флуконазола и пероральных гипогликемических средств (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) у пациентов с сахарным диабетом следует контролировать уровень глюкозы крови (возможность развития гипогликемии). Рекомендуется осуществлять контроль концентрации циклоспорина в крови при одновременном применении с флуконазолом. Пациенты, которые одновременно с флуконазолом получают высокие дозы теофиллина, или у которых имеется вероятность развития теофиллиновой интоксикации, должны находиться под наблюдением с целью раннего выявления симптомов передозировки теофиллина. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациентки 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.

Условия хранения

В сухом месте