

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ФЛУКОНАЗОЛ-150 (FLUCONAZOLE 150)

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: 1 капсула містить флуконазолу у перерахуванні на 100 % речовину 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк.

Лікарська форма. Капсули.

Тверді желатинові капсули світло-жовтого кольору. Капсули містять порошок білого кольору.

Назва і місцезнаходження виробника.

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

61010, Україна, м. Харків, вул. Гордієнківська, 1.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування, похідні триазолу. Код АТС J02A C01.

Флуконазол – представник нового класу триазольних протигрибкових засобів, потужний селективний інгібітор синтезу стеролів у клітинах грибів.

Початок купування симптомів після застосування 150 мг флуконазолу у вигляді разової дози від 1 години до 9 діб – у середньому 1 доба.

Відомі випадки суперінфекції, викликані видами *Candida*, іншими ніж *C. albicans*, які мають природну нечутливість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Такі випадки потребують альтернативної антимікотичної терапії.

Флуконазол високоспецифічно діє на грибові ферменти, які залежать від цитохрому Р450.

Після прийому внутрішньо флуконазол добре всмоктується, рівні його в плазмі та загальна біодоступність перевищують 90 % від рівня флуконазолу в плазмі при внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при прийомі внутрішньо. Концентрація у плазмі крові досягає максимальної величини через 0,5-1,5 години після прийому флуконазолу натщесерце. Період напіввиведення становить приблизно 30 год. Концентрація лікарського засобу у плазмі є пропорційною дозі. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Ступінь зв'язування з білками плазми крові є відносно низькою (11-12 %).

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. Рівні препарату у слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрації в плазмі крові. Високі концентрації флуконазолу в шкірі вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс-дерма і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри.

Препарат повністю виводиться нирками, причому приблизно 80 % введеної дози виявляється у сечі в незмінному вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну. Циркуючі метаболіти не виявлені.

В осіб віком 65 років або старше при одночасному прийомі 50 мг флуконазолу раз на день та діуретиків максимальна концентрація препарату у плазмі (C_{max}) становила 1,54 мкг/мл та була зареєстрована протягом 1,3 год після введення препарату. Середнє значення площі під кривою «концентрація–час»(AUC) становило 76,4±20,3 мкг·год/мл, та середній період напіввиведення становить 46,2 год. Фармакокінетичні параметри мали дещо вищі показники, ніж зареєстровані у молодих здорових добровольців. Сумісний прийом діуретиків не мав значного впливу на AUC та C_{max}. Кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток відновленого препарату в незміненому вигляді в сечі (0–24 год, 22 %) та оцінки ниркового кліренсу флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) для пацієнтів вітнього віку були звичайно нижчими, ніж аналогічні показники

в молодших волонтерів. Тому відмінність накопичення флуконазолу у пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції даної групи.

Отримані результати засвідчують, що вищі показники для фармакокінетичних параметрів, отримані у пацієнтів літнього віку, порівняно зі здоровими молодими чоловіками, спостерігаються через знижену функцію нирок, що є природною у літньому віці.

Показання для застосування.

Вагінальні кандидози у пацієнтів, які були попередньо діагностовано (або виявляються епізодично) лікарем.

Протипоказання.

Флуконазол-КР не слід призначати при індивідуальній підвищеній чутливості до флуконазолу або інших речовин подібних за своєю хімічною структурою до азольних сполук.

Одночасне призначення терфенадину протипоказане хворим, які застосовують Флуконазол. Пацієнтам, які отримують Флуконазол протипоказане призначення цизаприду.

Належні заходи безпеки при застосуванні.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки, у тому числі з фатальними наслідками (головним чином, вони спостерігались у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із застосуванням флуконазолу, не відзначено явної залежності їх від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого.

Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки її зникали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки з метою виявлення більш тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко зустрічались ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосування багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити. У поодиноких випадках, як і для інших азолів, були зареєстровані анафілактичні реакції.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, впливають на подовження інтервалу Q-T на ЕКГ. Під час післяреєстраційних клінічних випробувань флуконазолу були зареєстровані поодинокі випадки подовження Q-T та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які застосовували флуконазол. Ці повідомлення містили дані про серйозні ускладнення у пацієнтів за наявності сукупності факторів ризику, включаючи органічні захворювання серця, порушення електролітного обміну та необхідність супутньої терапії ускладнень, що виникли.

Пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії флуконазол слід призначати з обережністю.

Пацієнтам із захворюванням печінки, серця та нирок необхідно проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

Пацієнтам має бути повідомлено, що позитивна динаміка симптомів зазвичай розпочинається через 24 години. Однак, повне їх зникнення може відбутися за кілька днів. Якщо протягом декількох днів у пацієнта не відбулось покращення, слід звернутися до лікаря.

Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились. Були описані випадки множинних уроджених вад у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше приймали флуконазол у високих дозах (400-800 мг на добу) з приводу кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та застосуванням флуконазолу не встановлений.

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних та жінок репродуктивного віку без застосування контрацепції. При застосуванні під час годування груддю флуконазол виявляють у грудному молоці у тих самих концентраціях, що й у крові, тому призначати препарат жінкам, які годують груддю, не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досвід застосування флуконазолу свідчить про те, що погіршення здатності керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами, пов'язаний з прийомом препарату, малоімовірно.

Діти.

Лікування із застосуванням разової дози 150 мг флуконазолу дітям без нагляду лікаря не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Для лікування вагінального кандидозу Флуконазол-КР приймають одноразово в дозі 150 мг.

Пацієнти похилого віку

Лікування з застосуванням разової дози 150 мг флуконазолу у пацієнтів, старше 60 років без нагляду лікаря не рекомендується.

Застосування у хворих на ниркову недостатність

Флуконазол виводиться, в основному, з сечею у незміненому вигляді. При одноразовому прийомі флуконазолу у хворих початковою та помірною ступенями ниркової недостатності змінювати дозу не потрібно.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток рекомендованої дози
> 50	100 %
≤ 50	50 %
Хворі, які регулярно перебувають на діалізі	100 % після кожного сеансу діалізу

Передозування.

Повідомлялося про окремі випадки передозування флуконазолу. Так, у 42-річного ВІЛ-інфікованого пацієнта, після застосування 8200 мг флуконазолу спостерігалися галюцинації та ексгібіційна параноїдальна поведінка. Хворий був госпіталізований, його стан нормалізувався через 48 годин. У разі передозування рекомендується негайне промивання шлунка та симптоматичне лікування (у тому числі – підтримуючі засоби).

Флуконазол виводиться з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу в плазмі крові приблизно на 50 %

Побічні ефекти.

Зазвичай флуконазол добре переноситься пацієнтами.

Більшість пов'язаних з застосуванням флуконазолу розповсюджених не ефектів були зареєстровані під час клінічних досліджень, лікування вагінальних кандидозів становили близько ≥ 1 %.

З боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми, порушення смаку;

з боку (шлунково-кишкового тракту) ШКТ: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

Крім того, після впровадження препарату у широку медичну практику були отримані повідомлення щодо наступних небажаних явищ:

з боку кровотворної та лімфатичної системи: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

з боку імунної системи: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

метаболічні процеси/особливості харчування: гіперхолістеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія;

з боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу Q-T, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

з боку печінки/жовчних шляхів: печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця;

з боку шкіри та її придатків: алопеція, ексфоліативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Наведені нижче взаємодії виникають при багаторазовому прийомі препарату і не були відзначено при одноразовому застосуванні.

Пацієнти, які одночасно застосовують інші лікарські засоби, повинні проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

Антикоагулянти

У здорових чоловіків-добровольців, які застосовували варфарин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %. У постресстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, кровотеча з носа, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол одночасно з варфарином. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, які застосовують кумаринові антикоагулянти.

Азитроміцин

Не було зареєстровано значущих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом та азитроміцином (дослідження на 18 здорових добровольців, які одночасно застосовували азитроміцин у дозі 1200 мг та флуконазол у дозі 800 мг перорально).

Бензодіазепіни (короткої дії)

При призначенні мідазоламу внутрішньо сумісно із застосуванням флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Якщо пацієнту, який отримує терапію флуконазолом, необхідно призначити препарат бензодіазепінового ряду, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження лікаря.

Цизаприд

При одночасному застосуванні флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки побічних реакцій з боку серця, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Одночасне призначення 200 мг флуконазолу 1 раз на добу і 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значимого зростання концентрації цизаприду у плазмі крові і подовження інтервалу Q-T. Пацієнтам, які застосовують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

Циклоспорин

За даними кінетичного дослідження, у пацієнтів після трансплантації нирок флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину у сироватці крові. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому прийомі флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку не відзначали. При лікуванні флуконазолом рекомендується проводити моніторинг концентрації циклоспорину у сироватці крові.

Гідрохлортіазид

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували флуконазол, багаторазове застосування гідрохлортіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі на 40 %. Результати цих досліджень не дають підстав коригувати дозовий режим застосування флуконазолу у пацієнтів, які супутньо застосовують діуретики, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

Пероральні контрацептиви

Флуконазол у дозах 50 та 200 мг/добу не впливає на ефективність комбінованих оральних контрацептивів, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) етинілестрадіолу і норетиндрону зростає на 40 % та 24 % відповідно. При застосуванні флуконазолу у дозі 300 мг 1 раз на тиждень AUC етинілестрадіолу і норетиндрону зростає на 24 % і 13 % відповідно. Малоімовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів.

Фенітоїн

Одночасне призначення Флуконазолу-КР і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну у плазмі крові до клінічно значущого ступеня. Якщо необхідне сумісне застосування двох препаратів, потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

Рифабутин

Повідомлялося про взаємодію флуконазолу та рифабутину, результатом якого було підвищення сироваткових рівнів останнього.

При одночасному призначенні флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту.

Слід пильно наглядати за хворими, які отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

Рифампіцин

Одночасне призначення флуконазолу і рифампіцину призвело до зменшення AUC (площа під кривою «концентрація-час») на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

Препарати сульфонілсечовини

Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Флуконазол і пероральні препарати сульфонілсечовини можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

Такролімус

Находили повідомлення про взаємодію флуконазолу і такролімусу, внаслідок якої відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності.

Слід ретельно наглядати за хворими, котрі отримують такролімус і флуконазол одночасно.

Терфенадин

У клінічному дослідженні випробуванні доза 200 мг флуконазолу була недостатньою для подовження інтервалу Q-T. Інше дослідження продемонструвало, що флуконазол у дозі 400 мг на добу або більше збільшує концентрацію терфенадину в плазмі крові при одночасному застосуванні.

Виходячи з потенційної можливої серйозної взаємодії, прийом терфенадину протипоказаний у пацієнтів, які приймають флуконазол. Пацієнтам, котрі застосовують флуконазол, призначення терфенадину протипоказане.

Теофілін

Прийом флуконазолу у добовій дозі по 200 мг протягом 14 днів призвів до зниження середньої швидкості загального кліренсу теофіліну із плазми на 18 %. При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих із підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

Зидовудин

AUC (площа під кривою «концентрація-час») зидовудину значно зростає у разі одночасного застосування із флуконазолом. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

Астемізол

Одночасне застосування флуконазолу з астемізолом або іншими препаратами, метаболізм яких здійснюється системою цитохрому P450, може супроводжуватися підвищенням концентраціями даних препаратів у сироватці крові. У разі відсутності достовірності інформації слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. Пацієнти повинні перебувати під пильним спостереженням. Дослідження взаємодії показали, що для флуконазолу, який приймається разом з їжею, циметидином, антацидами та застосовується одночасно з тотальним опроміненням всього організму після трансплантації кісткового мозку, практично не змінюється абсорбційні властивості. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому взаємодія є потенційно можливою.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 1 капсулі у блістері. По 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. Без рецепта.