

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФЛУКОНАЗОЛ
(FLUKONAZOL)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон 25, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид Е 171, поліетиленгліколь, полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Флуконазол. Код АТС J02A C01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Вагінальні кандидози, попередньо діагностовані (або такі, що проявляються епізодично) лікарем.

Протипоказання.

Флуконазол не слід призначати при індивідуальній підвищеній чутливості до препарату або до інших азольних речовин, подібних за своєю хімічною структурою. Одночасне призначення терфенадину протипоказане хворим, які лікуються Флуконазолом у дозі 300 мг на добу і більше. Пацієнтам, які отримують Флуконазол, протипоказане призначення цизаприду. Період вагітності та годування груддю. Дитячий вік до 15 років (для даної лікарської форми у дозуванні 150 мг).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі жінки

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

Пацієнтки літнього віку

Лікування із застосуванням разової дози 150 мг Флуконазолу у пацієнок старше 60 років без нагляду лікаря не рекомендується.

Застосування у жінок з нирковою недостатністю

Флуконазол виводиться в основному із сечею у незміненому вигляді. При одноразовому прийманні змінювати дозу не потрібно. У хворих з порушенням функції нирок при повторному застосуванні препарату потрібно спочатку ввести ударну дозу, яка становить від 150 мг до 300 мг.

Після введення ударної дози добову дозу (залежно від показань) визначають так: якщо кліренс креатиніну >50 мл/хв, рекомендована доза становить 100 %, якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв, то рекомендована доза – 50 %, якщо хворі регулярно перебувають на діалізі, то рекомендована доза – 100 % після кожного сеансу діалізу.

Побічні реакції.

Зазначені нижче небажані реакції під час клінічних досліджень зустрічалися найчастіше, і їх виникнення було пов'язано із застосуванням препарату.

Центральна нервова система: головний біль.

Травний тракт: біль у животі, діарея, метеоризм, нудота.

Печінка/жовчовидільна система: токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ).

Шкіра: висипи.

У післяреєстраційному періоді після впровадження препарату у широку медичну практику були

отримані повідомлення щодо наступних небажаних явищ.

Кровотворна та лімфатична система: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Імунна система: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

Метаболічні процеси/особливості харчування: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Центральна та периферична нервова система: запаморочення, судоми, порушення смаку.

Серцево-судинна система: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу „пірует”.

Травний тракт: порушення травлення, блювання.

Печінка/жовчовидільна система: печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

Шкіра та її придатки: алопеція, ексфоліативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Передозування.

Спостерігаються галюцинації та параноїдальна поведінка. У разі передозування рекомендуються 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 приблизно на 50 %.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Слід уникати застосування Флуконазолу у вагітних та жінок дітородного віку без відповідної контрацепції. Флуконазол виявляється у молоці у тих самих концентраціях, що й у крові, тому призначати препарат матерям, які годують груддю, не рекомендується.

Діти. Флуконазол у таблетках 150 мг допустимо застосовувати дітям віком від 15 років під наглядом лікаря.

Особливості застосування.

У поодиноких випадках застосування Флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки, у тому числі з фатальними наслідками (головним чином вони спостерігались у хворих з тяжкими супутніми захворюваннями). У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, спричинених прийманням 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 минали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, у яких під час лікування Флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак 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 спостерігались ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибовою інфекцією з'являється висип, який можна пов'язати із застосуванням Флуконазолу, препарат слід відмінити. При появі висипу у хворих з інвазивними/системними грибковими інфекціями за ними необхідно пильно спостерігати і відмінити Флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми.

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

Вплив Флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами малоїмовірний.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**Антикоагулянти**

У здорових чоловіків-добровольців, які отримували варфарин, Флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %. У післяреєстраційних 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. Подібні явища спостерігались і при застосуванні інших азольних сполук. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, які отримують кумаринові антикоагулянти.

Бензодіазепіни (короткої дії)

При призначенні мідазолamu внутрішньо застосування Флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазолamu більш виражений при прийомі Флуконазолу в капсулах, порівняно з Флуконазолом, що вводився внутрішньовенно. Якщо пацієнту, який отримує лікування Флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження.

Цизаприд. При одночасному застосуванні Флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, таких як пароксизмальна шлуночкова тахікардія. Пацієнтам, які отримують Флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

Циклоспорин

За даними кінетичного дослідження, у реципієнтів пересаджених нирок Флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину. Однак в іншому дослідженні при багаторазовому прийманні Флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у реципієнтів кісткового мозку не відзначали. При лікуванні Флуконазолом рекомендується визначати концентрацію циклоспорину в крові.

Гідрохлоротіазид

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які отримували Флуконазол, багаторазове застосування гідрохлоротіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі на 40 %. Ефект такого ступеня вираженості не потребує зміни режиму дозування Флуконазолу у хворих, які одночасно отримують діуретики, хоча лікар повинен про це пам'ятати.

Оральні контрацептиви

Вивчення фармакокінетики комбінованого перорального протизаплідного препарату у поєднанні з багаторазовим прийомом Флуконазолу проводилось у двох дослідженнях. При прийомі 50 мг флуконазолу не було помічено ніякого істотного впливу на рівні гормонів, тоді як при прийомі 200 мг/добу спостерігалось збільшення площі під кривою "концентрація-час" (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу - на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазовий прийом Флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може істотно впливати на ефективність комбінованого перорального протизаплідного препарату.

Фенітоїн. Одночасне призначення Флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну 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 якої було підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні Флуконазолу та рифабутину описані випадки ув'яту. Слід пильно спостерігати за хворими, які отримують рифабутин та Флуконазол одночасно.

Рифампіцин

Одночасне призначення Флуконазолу та рифампіцину призводило до зменшення AUC на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і Флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

Сульфонілсечовинні засоби

Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення оральних сульфонілсечовинних препаратів (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Флуконазол і оральні сульфонілсечовинні препарати 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 описані випадки посилення нефротоксичності. Слід пильно спостерігати за хворими, що отримують такролімус і Флуконазол одночасно.

Терфенадин

Зважаючи на розвиток виражених аритмій, пов'язаних з подовженням інтервалу QT у хворих, які отримували азольні протигрибкові засоби у поєднанні з терфенадином, були проведені спеціальні дослідження. Коли Флуконазол призначали в дозі 200 мг на добу, подовження інтервалу QT не спостерігалось. При застосуванні доз 400 мг та 800 мг було показано, що Флуконазол у дозі 400 мг на добу і більше значно підвищує концентрації терфенадину в плазмі крові. Одночасне призначення Флуконазолу в дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказано. Лікування Флуконазолом у дозах менше 400 мг на добу в поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

Теофілін

У плацебоконтрольованому дослідженні прийом Флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призводив до зниження середньої швидкості кліренсу теофіліну із плазми на 18 %. При лікуванні Флуконазолом хворих, які отримують теофілін у високих дозах, або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

Зидовудин. Кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, що було пов'язано зі зниженням перетворення останнього в його основний метаболіт. В одному дослідженні рівні зидовудину визначали у хворих на СНІД та пацієнтів із симптомокомплексом, пов'язаним зі СНІДом, до і після терапії Флуконазолом у дозі 200 мг/добу протягом 15 днів. Зафіксовано значне збільшення AUC зидовудину (на 20 %). В іншому рандомізованому двоетапному перехресному дослідженні рівні зидовудину визначали у пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Двічі з інтервалом у 21 день хворі отримували зидовудин по 200 мг кожні 8 годин у поєднанні з Флуконазолом у дозі 400 мг/добу або без нього протягом 7 днів. AUC зидовудину значно підвищилась (74 %) при одночасному застосуванні з Флуконазолом. За хворими, які отримують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

Астемізол. Одночасне застосування Флуконазолу хворими, які отримують астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P₄₅₀, може супроводжуватися підвищенням сироваткових концентрацій цих препаратів. За відсутності остаточної інформації необхідно бути обережними при одночасному призначенні зазначених лікарських засобів.

Одноразовий або багаторазовий прийом Флуконазолу в дозі 50 мг не впливав на метаболізм антипірину при їх одночасному застосуванні.

Дослідження взаємодії оральних форм Флуконазолу при його одночасному прийманні з циметидином, антацидами, продуктами харчування, а також після повного опромінення тіла для пересадки кісткового мозку показали, що ці фактори практично не впливають на всмоктування Флуконазолу.

Лікар повинен брати до уваги, що взаємодія з іншими лікарськими засобами спеціально не вивчалась, але вона можлива.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протигрибковий засіб класу триазольних сполук, потужний селективний інгібітор синтезу стеролів у клітинах грибів.

Показана активність флуконазолу при опортуністичних мікозах, у тому числі спричинених *Candida*

spp. (включаючи генералізований кандидоз); *Cryptococcus neoformans* (включаючи внутрішньочерепні інфекції); *Microsporium spp.* і *Typhophyton spp.* Показана також активність флуконазолу при ендемічних мікозах, зокрема, при інфекціях, спричинених *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції) та *Histoplasma capsulatum*. Флуконазол високоспецифічно діє на грибкові ферменти, які залежать від цитохрому Р₄₅₀. Терапія Флуконазолом не впливала на концентрації у плазмі крові тестостерону у чоловіків та стероїдів у жінок дітородного віку. Флуконазол не виявляв клінічно значущого впливу на рівні ендогенних стероїдів та їх реакцію на стимуляцію адренкортикотропним гормоном (АКТГ) у чоловіків.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо флуконазол добре всмоктується, рівні його в плазмі та загальна біодоступність перевищують 90 % від рівнів флуконазолу в плазмі при внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при прийомі внутрішньо. Концентрація в плазмі крові пропорційна дозі; максимальної величини вона досягає через 0,5 - 1,5 години після прийому Флуконазолу натщесерце. Рівноважна концентрація (на рівні 90 %) досягається на 4 - 5 добу лікування препаратом (при прийомі один раз на добу). Прийом у перший день ударної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дає змогу досягти рівноважної 90 % концентрації на другий день. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Ступінь зв'язування флуконазолу з білками крові не перевищує 11 - 12 %.

Флуконазол проникає в усі рідини організму. Рівні препарату у слині та мокротинні такі самі, як і концентрації його в плазмі крові. У хворих на грибковий менінгіт рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % від його концентрації в плазмі крові.

У роговому шарі, епідермісі, дермі та потовій рідині досягаються високі концентрації, які перевищують сироваткові. Флуконазол накопичується у роговому шарі шкіри. При прийомі дози 50 мг/добу концентрація флуконазолу у роговому шарі через 12 днів становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування - 5,8 мкг/г. При застосуванні в дозі 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу в роговому шарі на 7-й день досягала 23,4 мкг/г, а через 7 днів після прийому другої дози - 7,1 мкг/г. Концентрація флуконазолу в нігтях після 4-місячного застосування в дозі 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових нігтях і 1,8 мкг/г - в уражених; через 6 місяців після закінчення терапії флуконазол все ще виявлявся у нігтях.

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

Тривалий період напіввиведення із плазми крові (приблизно 30 годин) дає змогу приймати Флуконазол одноразово при вагінальному кандидозі та застосовувати один раз на добу або один раз на тиждень при інших захворюваннях, спричинених чутливими грибами.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті оболонкою, білого або білого з кремовим відтінком кольору, з двоопуклою поверхнею. На розломі під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 таблетці дозуванням 150 мг у блістері, 1 або 2 блістери у пачці з картону.
По 2 таблетки дозуванням 150 мг у блістері, 1 блістер у пачці з картону.

Категорія відпуску.

Для упаковки по 1 таблетці дозуванням 150 мг у блістері, 1 блістер у пачці з картону –

без рецепта.

Для упаковок:

по 1 таблетці дозуванням 150 мг у блістері, 2 блістери у пачці з картону;

по 2 таблетки дозуванням 150 мг у блістері, 1 блістер у пачці з картону –
за рецептом.

Виробник. ЗАТ «Технолог».

Місцезнаходження. Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань, вул. Мануїльського, 8.