

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ
(FLUCONAZOLE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: flucanazole; 1 капсула містить флуконазолу (в перерахуванні на 100 % речовину) 50 мг, 100 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

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

Клінічні характеристики.**Показання.**

- Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інфекції іншої локалізації (наприклад, шкіри, легенів). Лікування може проводитись як у хворих із нормальною імунною відповіддю, так і у хворих на синдром набутого імунodefіциту (СНІД), реципієнтів пересаджених органів та хворих, які отримують терапію імуносупресантами. Флуконазол-Дарниця можна застосовувати як підтримуючу терапію з метою профілактики рецидивів криптококозу у хворих на СНІД.
- Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз, кандидозні інфекції черевної порожнини, ендокарда, очей, дихальних та сечовивідних шляхів. Лікування хворих зі злоякісними пухлинами, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії та отримують цитотоксичні або імуносупресивні засоби, або перебувають під впливом інших факторів, що робить їх більш схильними до розвитку кандидозу.
- Кандидоз слизових оболонок, у тому числі ротової порожнини, глотки, стравоходу, неінвазивні бронхолегеневі інфекції, кандидурія, шкірно-слизовий і хронічний оральний атрофічний кандидоз (пов'язаний із застосуванням зубних протезів). Лікування можна проводити у хворих з нормальною або пригніченою імунною функцією. Профілактика рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД.
- Генітальні кандидози: гострий або рецидивуючий кандидоз піхви, кандидозний баланіт. Профілактичне застосування з метою зменшення частоти рецидивів кандидозу піхви (три або більше рецидивів на рік).
- Профілактика грибкових інфекцій, що можуть розвинути внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії у хворих зі злоякісними новоутвореннями.
- Дерматомікози, мікози стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай, оніхомікоз та шкірні кандидозні інфекції.
- Глибокі ендемічні мікози у хворих із непорушеною імунною системою, кокцидіомікоз, паракокцидіомікоз, споротрихоз та гістоплазмоз.

Протипоказання. Препарат не слід призначати пацієнтам із підвищеною чутливістю до флуконазолу або інших азольних речовин, а також до будь яких допоміжних речовин. Протипоказане одночасне застосування терфенадину хворим, які застосовують флуконазол в дозі 400 мг/добу і вище. Протипоказане одночасне застосування цизаприду. Препарат протипоказаний у період вагітності та годуванні груддю.

Спосіб застосування та дози.**Дорослі.**

- При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях інших локалізацій у перший день призначають 400 мг, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 мг до 400 мг один раз на добу. Тривалість лікування криптококових інфекцій залежить від клінічного та антимікотичного ефектів; при криптококовому менінгіті його продовжують щонайменше 6-8 тижнів. З метою профілактики рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію Флуконазолом-Дарниця у дозі 200 мг/добу можна продовжувати протягом дуже тривалого часу.

- При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазійної кандидозної інфекції доза, як правило, складає 400 мг у першу добу, у подальшому – по 200 мг/добу. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг/добу. Тривалість терапії залежить від клінічної ефективності.

- При орофарингеальному кандидозі Флуконазол-Дарниця, як правило, призначають по 50-100 мг один раз на добу протягом 7-14 днів. При необхідності у хворих із вираженим пригніченням імунної функції лікування можна продовжувати протягом тривалішого часу. При атрофічному кандидозі ротової порожнини, пов'язаному з застосуванням зубних протезів, препарат, як правило, призначають у дозі 50 мг/добу протягом 14 днів у поєднанні з місцевими антисептичними засобами для обробки протезів. При інших кандидозних інфекціях слизових оболонок (за винятком генітального кандидозу), наприклад, кандидозному езофагіті, неінвазійних бронхолегеневих інфекціях, кандидурії, кандидозі шкіри та слизових оболонок тощо ефективна доза, як правило, становить 50-100 мг/добу при тривалості лікування 14-30 днів. Для профілактики рецидивів орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинної терапії Флуконазол-Дарниця може бути призначений по 150 мг один раз на тиждень.

- При вагінальному кандидозі Флуконазол-Дарниця приймають одноразово в дозі 150 мг. Для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу препарат може бути використаний у дозі 150 мг 1 раз на місяць. Тривалість терапії визначають індивідуально, вона варіює від 4 до 12 місяців. Деяким хворим може бути потрібним частіше застосування препарату. При баланіті, спричиненому *Candida*, Флуконазол-Дарниця призначають одноразово в дозі 150 мг.

- Для профілактики кандидозу рекомендована доза Флуконазолу-Дарниця складає 50-400 мг один раз на добу, залежно від ступеня ризику розвитку грибової інфекції. За наявності високого ризику генералізованої інфекції (наприклад, у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 400 мг один раз на добу. Флуконазол-Дарниця призначають за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після збільшення числа нейтрофілів понад 1000 в 1 мм³ лікування продовжують ще протягом 7 днів.

- При інфекціях шкіри, включаючи мікози стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, а також при кандидозних інфекціях рекомендована доза складає 150 мг один раз на тиждень або 50 мг один раз на добу. У таких випадках терапія триває 2-4 тижні, однак при мікозах стоп може виникнути необхідність у тривалішій терапії (до 6 тижнів).

При різнобарвному лишая рекомендована доза складає 300 мг один раз на тиждень протягом 2 тижнів; деяким хворим може знадобитись і третій тиждень з таким же дозуванням; у деяких випадках достатньо й одноразового прийому 300-400 мг). Альтернативною схемою лікування є 50 мг парантерально один раз на день протягом 2-4 тижнів.

При оніхомікозі рекомендована доза складає 150 мг один раз на тиждень. Лікування слід продовжувати до заміщення інфікованого нігтя (виростання неінфікованого нігтя). Повторний ріст нігтів на пальцях рук та ніг потребує відповідно 3-6 місяців та 6-12 місяців. Проте швидкість росту варіюється у широкому діапазоні в різних людей, а також залежить від віку. Після успішного лікування хронічних тривалих інфекцій іноді спостерігається зміна форми нігтів.

- При глибоких ендемічних мікозах може виникнути потреба у курсовому застосуванні препарату в дозах 200-400 мг на добу протягом майже 2 років. Тривалість терапії визначають індивідуально; як правило, в межах 11-24 місяців при кокцидіомікозі, 2-17 місяців – при параккокцидіомікозі, 1-16

місяців - при споротрихозі та 3-17 місяців – при гістоплазмозі.

Застосування у пацієнтів літнього віку.

При відсутності ознак ниркової недостатності препарат призначають у звичайних дозах.

Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незміненому вигляді. При одноразовому застосуванні змінювати дозу не потрібно. У хворих (включаючи дітей) із порушенням функції нирок при повторному застосуванні препарату потрібно спочатку ввести ударну дозу, яка складає до 400 мг.

Після введення ударної дози добову дозу (залежно від показань) визначають за таблицею.

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

Діти.

Флуконазол-Дарниця призначають дітям віком старше 5 років.

Доза не має перевищувати найвищу денну дозу для дорослих.

При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза - 3 мг/кг добу. У перший день може бути призначена ударної дози – 6 мг/кг добу для швидкого досягнення рівноважної концентрації. Для лікування генералізованого кандидозу та криптококової інфекції рекомендована доза складає 6-12 мг/кг добу, залежно від тяжкості захворювання.

Для профілактики грибкових інфекцій у хворих із пригніченим імунітетом, у яких ризик розвитку інфекції пов'язаний із нейтропенією внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії, препарат призначають по 3-12 мг/кг добу, залежно від вираженості та тривалості нейтропенії.

Тривалість лікування як для дітей, так і для дорослих залежить від клінічних умов та антимікотичної ефективності.

Побічні реакції.

Центральна та периферична нервові системи: головний біль, запаморочення, судоми.

Шкіра та її похідні: алопеція, ексfolіативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, висипання, гіперемія шкіри.

Травний тракт: порушення травлення, нудота, біль у животі, блювання, діарея, метеоризм, диспепсія.

Кровотворна та лімфатична системи: лейкопенія, включаючи нейтропенію та гранулоцитоз, тромбоцитопенія.

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

Алергічні реакції: кропив'янка, свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, бронхоспазм, анафілактичний шок.

Печінка/жовчовидільна система: токсичні ураження печінки, печінкова недостатність, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

Метаболічні процеси: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Органи чуття: порушення смакових відчуттів.

Передозування. *Симптоми:* нудота, блювання, діарея, у тяжких випадках – судоми, галюцинації, ексгібіційна параноїдна поведінка.

Лікування: промивання шлунка та симптоматичне лікування. 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 препарату, окрім випадків коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Виявляється у грудному молоці, тому під час лікування слід припинити годування груддю.

Діти. Дітям застосовують у віці від 5 років.

Особливості застосування. Недостатній термін лікування може призвести до реінфекції.

Оскільки флуконазол виводиться в основному з сечею, слід бути обережними при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю. Добову дозу активної речовини необхідно коригувати залежно від кліренсу креатиніну.

Слід бути обережними при призначенні флуконазолу хворим із порушенням функції печінки. Під час лікування треба регулярно проводити моніторинг рівня печінкових ферментів та наглядати за пацієнтом з метою виявлення можливих токсичних ефектів. При підвищенні рівня печінкових ферментів лікар має визначити користь від проведення терапії та ризик розвитку тяжкого ураження печінки.

У разі значного підвищення активності печінкових ферментів або виникнення клінічних ознак погіршення функції печінки лікування флуконазолом слід припинити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко зустрічались екзfolіативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД схильніші до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити. При появі висипань у хворих з інвазійними/системними грибковими інфекціями за ними необхідно пильно спостерігати і відмінити флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми.

Зважаючи на виникнення виражених аритмій, пов'язаних із подовженням інтервалу QT у хворих, які отримували азольні протигрибкові засоби у поєднанні з терфенадином, були проведені спеціальні дослідження. 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.

Препарат Флуконазол-Дарниця містить лактозу, що необхідно враховувати особам з порушенням засвоєння лактози, глюкози або галактози.

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Антитромботичні засоби, антагоністи вітаміну К.

Посилюється ефект антитромботичних засобів, антагоністів вітаміну К (утворення кровотеч: гематом, кровотеч з носа, шлунково-кишкових тощо).

Бензодіазепіни (короткої дії).

При призначенні мідазоламу внутрішнє застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазоламу більш виражений при застосуванні 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 пильний нагляд.

Цизаприд.

При одночасному застосуванні флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, такі як пароксизми шлуночкової тахікардії. Пацієнтам, які застосовують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

Циклоспорин.

За даними кінетичного дослідження, у реципієнтів пересаджених нирок флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшує концентрацію циклоспорину. При багаторазовому прийомі флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у реципієнтів кісткового мозку не відзначали. При лікуванні флуконазолом рекомендується визначати концентрацію циклоспорину в крові.

Гідрохлоротіазид.

Багаторазове застосування гідрохлоротіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі на 40 %, однак це не потребує зміни режиму дозування флуконазолу у хворих, які одночасно отримують діуретики.

Пероральні контрацептиви.

При прийомі 50 мг флуконазолу не було помічено ніякого суттєвого 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 %. Прийом флуконазолу у дозі 300 мг суттєво не впливає на ефективність комбінованого перорального протизаплідного препарату.

Фенітоїн.

Одночасне призначення флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значимого ступеня. Якщо необхідне сумісне застосування двох препаратів, потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбирання 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 увеїту. Слід пильно наглядати за хворими, що отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

Рифампіцин.

Одночасне призначення флуконазолу і рифампіцину зменшує AUC на 25 % і тривалість 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 з хлорпропамідом, глібенкламідом, гліпізидом та толбутамідом подовжує період напіввиведення оральних сульфонілсечовинних препаратів. Флуконазол і оральні сульфонілсечовинні препарати можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

Такролімус.

При взаємодії флуконазолу і такролімусу відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описані випадки підвищення нефротоксичності. Слід ретельно наглядати за хворими, які отримують такролімус і флуконазол одночасно.

Терфенадин.

Зважаючи на виникнення виражених аритмій, пов'язаних з подовженням інтервалу QT у хворих, які отримували азольні протигрибкові засоби у поєднанні з терфенадином, були проведені спеціальні дослідження. Якщо флуконазол призначали у 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.

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 їхній появі терапію потрібно змінити належним чином.

Зидовудин.

Кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, які, швидше за все, були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. 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 засобів. 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 їхньому одночасному застосуванні.

Дослідження взаємодії оральних форм флуконазолу при його одночасному прийомі 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Флуконазол – представник класу триазольних протигрибкових засобів. Він є потужним селективним інгібітором синтезу стеролів у клітинах грибів. Препарат виявляє активність при мікозах, спричинених *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans.*, *Microsporium spp.*, *Typhophyton spp.*, *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* *Histoplasma capsulatum*.

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 у 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-ту добу лікування препаратом (при прийомі один раз на добу).

Прийом у перший день ударної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дозволяє 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 ж самі, як і концентрації його у плазмі крові. У хворих на грибовий менінгіт рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % його концентрації у плазмі крові.

У роговому шарі, епідермісі, дермі та потовій рідині досягаються високі концентрації, які перевищують сироваткові. Флуконазол накопичується в 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 у дозі 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу у роговому шарі на сьомий день досягала 23,4 мкг/г, а через 7 днів після прийому другої дози – 7,1 мкг/г. Концентрація флуконазолу в нігтях після чотиримісячного застосування у 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 визначався у нігтях.

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

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

У людей літнього віку, при відсутності ознак ниркової недостатності, фармакокінетичні параметри

флуконазолу без змін.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу при внутрішньому застосуванні препарату у дітей наведені в таблиці.

Вік дитини	Доза та кратність препарату (мг/кг)	Період напіввиведення (год)	Площа під кривою “концентрація-час” (AUC, мкг/год/мл)
5 - 15 років	Багаторазово 2	17,4*	1,3
5 - 15 років	Багаторазово 4	15,2*	1,9
5 - 15 років	Багаторазово 8	17,6*	1,7

* - дані в останній день прийому препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом та кришечкою білого кольору. Вміст капсули – порошок білого або майже білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі від 15 °С до 25 °С.

Упаковка. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці – капсули по 50 мг або 100 мг.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.