

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування|вживанню| препарату

**ФЛУКОНАЗОЛ-ЗДОРОВ'Я ФОРТЕ
(FLUCONAZOLE-ZDOROVYE FORTE)****Склад:***діюча речовина:* fluconazole;

1 капсула містить флуконазолу 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.**Лікарська форма.** Капсули.**Фармакотерапевтична група.**

Противіробкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Флуконазол.

Код АТС J02A C01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інфекції іншої локалізації (наприклад, шкіри, легенів).

Лікування носіїв та хворих на СНІД, пацієнтів після трансплантації органів та інших пацієнтів, які отримують терапію імуносупресантами.

Флуконазол можна застосовувати як підтримуючу терапію з метою профілактики рецидивів криптококозу у хворих на СНІД.

Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивної кандидозної інфекції (ураження черевної порожнини, ендокарда, очей, дихальних та сечовивідних шляхів).

Глибокі ендемічні мікози – у хворих із неушкодженою імунною системою, кокцидіомікоз, паракокцидіомікоз, споротрихоз і гістоплазмоз.

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до флуконазолу або до допоміжних компонентів препарату, до інших азольних сполук, подібних за хімічною структурою; одночасний прийом цизаприду або терфенадину; вагітність, період годування груддю, дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Призначають внутрішньо 1 раз на добу.

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції.

Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату, має продовжуватися до досягнення клініко-лабораторного ефекту (затухання активної грибкової інфекції). Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт, зазвичай потребують підтримуючої терапії для попередження рецидиву. Терапію можна розпочинати до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються і антимікробні препарати.

Криптококовий менінгіт та криптококові інфекції іншої локалізації: призначають у перший день у дозі 400 мг, потім – 200-400 мг 1 раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від досягнутого клінічного та антимікотичного ефекту, при криптококовому менінгіті лікування продовжують щонайменше 6-8 тижнів.*Профілактика рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД:* після завершення повного курсу первинного лікування терапію флуконазолом у дозі 200 мг на добу можна продовжувати протягом

дуже тривалого часу.

Кандидемія, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивної кандидозної інфекції: призначають у першу добу у дозі 400 мг, далі – по 200 мг на добу. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг на добу. Тривалість терапії залежить від клінічного ефекту.

Для профілактики кандидозу рекомендована доза флуконазолу становить 50-400 мг 1 раз на добу, залежно від ступеня ризику розвитку грибової інфекції.

При необхідності застосування флуконазолу у дозі менше 200 мг застосовують препарат Флуконазол-Здоров'я, який містить в 1 капсулі 50 мг або 100 мг, або 150 мг препарату.

При наявності високого ризику генералізованої інфекції (наприклад, у пацієнтів з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією): рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Флуконазол призначають за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після того, як кількість нейтрофілів перевищить 1000 в 1 мм³, лікування продовжують ще протягом 7 діб.

Глибокі ендемічні мікози: може знадобитися курсове застосування препарату у дозах 200-400 мг на добу протягом періоду до 2 років. Тривалість терапії визначають індивідуально; як правило, вона становить при кокцидіомікозі 11-24 місяці, при паракоксиомікозі – 2-17 місяців, при споротрихозі – 1-16 місяців, при гістоплазмозі – 3-17 місяців.

Пацієнти літнього віку.

При відсутності ознак ниркової недостатності (кліренс креатиніну >50 мл/хв) препарат застосовують у звичайній дозі. Для пацієнтів із порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну <50 мл/хв) режим дозування має відповідати наведеному нижче.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Флуконазол виводиться в основному з сечею у незмінному вигляді. При одноразовому прийомі зміна дози не потрібна. При багаторазовому застосуванні пацієнтам із порушенням функції нирок у 1-й день призначають звичайну дозу препарату, в наступні дні добу дозу визначають за таблицею залежно від показників кліренсу креатиніну:

| Кліренс креатиніну, мл/хв | Відсоток звичайної рекомендованої дози |
|--|--|
| > 50 | 100 % |
| ≤ 50 (без діалізу) | 50 % |
| Пацієнти, які регулярно перебувають на діалізі | 100 % після кожного діалізу |

При переведенні з внутрішньовенного введення на пероральний прийом або навпаки необхідності змінювати добу дозу немає.

Побічні реакції.

З боку серця: З боку ЗЗ подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

З боку системи крові: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми, порушення смаку.

З боку травного тракту: біль у животі, порушення травлення, діарея, диспепсія, нудота, блювання, метеоризм.

З боку шкіри: шкірний висип, алопеція, ексфолюативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Порушення обміну речовин, метаболізму: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

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

З боку гепатобілярної системи: печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки.

У хворих на тяжкі захворювання (СНІД або рак): зміна показників крові, функції нирок та печінки.

Передозування.

Симптоми: нудота, біль у животі, діарея, метеоризм, головний біль, запаморочення. Можуть також спостерігатися шкірний висип, анафілактичні реакції, галюцинації, ексгібіційна параноїдальна поведінка.

Лікування: симптоматична терапія (промивання шлунка, підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Слід уникати застосування флуконазолу вагітним за винятком грибкових інфекцій, які потенційно загрожують життю (коли очікувана користь від лікування перевищує можливий ризик для плода). Жінкам репродуктивного віку під час лікування слід використовувати методи контрацепції.

При необхідності застосування препарату у період годування груддю слід враховувати, що флуконазол проникає у грудне молоко у тих самих концентраціях, що й у кров, тому на період лікування необхідно припинити годування груддю.

Діти. Препарат не застосовують дітям у даній лікарській формі.

Особливості застосування.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжується токсичними ураженнями печінки, у тому числі з летальними наслідками (переважно у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). Явної залежності гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із прийомом флуконазолу, від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого не спостерігається. Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, оборотна, ознаки її зникають після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом дуже рідко можливі ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, до розвитку яких більш схильні хворі на СНІД при застосуванні багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являється висип, який можна пов'язати з флуконазолом, 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. При сумісному застосуванні флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу і терфенадину за пацієнтами слід ретельно спостерігати (одночасне призначення флуконазолу у дозах понад 400 мг на добу і терфенадину протипоказане).

Флуконазол, як і інші азольні сполуки, може спричинити анафілактичні реакції.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, можуть спричинити подовження інтервалу QT на ЕКГ та розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у тяжко хворих пацієнтів при наявності багаточисельних факторів ризику, у пацієнтів із органічними захворюваннями серця, порушеннями електролітного обміну, у хворих із необхідністю терапії супутніх захворювань (що може бути причиною, яка сприяє виникненню даних порушень).

Терапія препаратом може бути розпочата до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються і антимікробні препарати.

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

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушеннями всмоктування глюкози/галактози.

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

механізмами.

Вплив на здатність керувати автотранспортом і виконувати потенційно небезпечні види діяльності, які потребують концентрації уваги і підвищеної швидкості психомоторних реакцій, малоїмовірний.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти. При одночасному застосуванні флуконазолу з кумариновими антикоагулянтами може збільшуватися протромбіновий час, що може сприяти кровотечам (утворення гематом, кровотеча з носа, шлунково-кишкового тракту, гематурія та мелена) та потребує ретельного контролю за протромбіновим часом.

Азитроміцин. Значущих фармакокінетичних взаємодій між прийомом флуконазолу (800 мг) та азитроміцину (1200 мг) не встановлено.

Бензодіазепіни (короткої дії). При призначенні внутрішньо мідазоламу застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу у капсулах, порівняно з флуконазолом для внутрішньовенного застосування. Якщо пацієнту, який отримує лікування флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильний нагляд.

Цизаприд. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду може спричинити небажані реакції з боку серця, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует», подовження інтервалу QT та значно підвищити концентрацію цизаприду у плазмі крові. Одночасне призначення флуконазолу і цизаприду протипоказано.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні з циклоспорином флуконазол може повільно збільшити концентрацію циклоспорину. При лікуванні флуконазолом рекомендується визначити концентрацію циклоспорину у крові.

Гідрохлортіазид. Багаторазове застосування гідрохлортіазиду може призводити до підвищення концентрації флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Коригування дозового режиму флуконазолу у пацієнтів, які супутньо застосовують діуретики, не потрібне, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

Пероральні контрацептиви. Прийом 50 мг флуконазолу суттєво не впливає на рівні гормонів, тоді як прийом 200 мг/добу може призвести до збільшення площі під кривою концентрація-час (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %. Прийом флуконазолу у дозі 300 мг 1 раз на тиждень підвищує AUC етинілестрадіолу і норетиндрону відповідно на 24 % і на 13 %. Малоїмовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах має негативний вплив на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів.

Фенітоїн. Одночасне призначення флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значущого ступеня. При необхідності сумісного застосування цих препаратів потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

Рифабутин. Одночасне застосування флуконазолу і рифабутину може призвести до підвищення рівня рифабутину у плазмі крові, а також до розвитку увеїту. Слід пильно наглядати за хворими, які отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

Рифампіцин. Одночасне застосування флуконазолу і рифампіцину призводить до зменшення AUC на 25 % і періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. У пацієнтів, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

Препарати сульфонілсечовини. Флуконазол при одночасному прийомі подовжує період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду). Флуконазол і пероральні препарати сульфонілсечовини можна призначити сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому необхідно враховувати можливий розвиток гіпоглікемії.

Такролімус. Одночасне застосування флуконазолу і такролімусу може призвести до підвищення рівня такролімусу у плазмі крові, а також до підвищення нефротоксичності. Слід ретельно наглядати за хворими, котрі отримують такролімус і флуконазол одночасно.

Терфенадин. Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину може спричинити тяжкі аритмічні порушення. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу та терфенадину подовжується інтервал QT; при застосуванні доз флуконазолу 400 та 800 мг значно підвищується концентрація терфенадину у плазмі крові. Одночасне призначення флуконазолу у дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказано. Лікування флуконазолом у дозах менше 400 мг на добу у поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

Теофілін. Флуконазол (200 мг на добу протягом 14 днів) знижує середню швидкість кліренсу теофіліну з плазми крові на 18 %. При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих із підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами можливого передозування теофіліну; при їх появі терапію необхідно змінити належним чином.

Зидовудин. Одночасне застосування флуконазолу і зидовудину може призвести до підвищення рівня зидовудину у плазмі крові, пов'язаного зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

Астемізол та інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P450. Одночасне застосування флуконазолу з цими препаратами може призвести до підвищення їх концентрації у сироватці крові. При відсутності достовірної інформації слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. Пацієнти потребують ретельного нагляду.

Не змінюються абсорбційні властивості флуконазолу при прийомі разом з їжею, циметидином, антацидами, а також при застосуванні одночасно з тотальним опроміненням усього організму після трансплантації кісткового мозку.

Не вивчалася взаємодія флуконазолу з іншими лікарськими засобами, тому взаємодія є потенційно можливою.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флуконазол – протигрибковий засіб класу триазольних сполук; містить|утримує| діючу речовину флуконазол| |.

Флуконазол є потужним і селективним інгібітором синтезу ергостеролу у клітинах грибів. Препарат виявляє високоспецифічну дію на грибові ферменти, які залежать від цитохрому P450. Флуконазол активний при опортуністичних мікозах, у тому числі викликаних *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, включаючи внутрішньочерепні інфекції, *Microsporium spp.* і *Trichophyton spp.*

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

Терапія флуконазолом у дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на концентрації у плазмі крові тестостерону у чоловіків і стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку.

Флуконазол у добовій дозі від 200 до 400 мг не виявляє клінічно значущого впливу на рівні ендогенних стероїдів або на стимульовану адренкортикотропним гормоном (АКТГ) відповідь у чоловіків.

Флуконазол у дозі 50 мг при одноразовому або багаторазовому застосуванні не впливає на метаболізм антипірину.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу при внутрішньовенному чи пероральному застосуванні є подібними.

Після прийому внутрішньо флуконазол добре всмоктується; рівні його у плазмі крові та загальна біодоступність перевищують 90 % від рівнів флуконазолу у плазмі крові при внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування флуконазолу при прийомі внутрішньо. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату натще. Період напіввиведення з плазми крові становить близько 30 годин. Концентрація флуконазолу у плазмі крові пропорційна до дози.

Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування препаратом при багатоденному

застосуванні 1 раз на добу. Введення у 1-й день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дозволяє досягти рівноважної 90 % концентрації вже на 2-й день. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту рідини в організмі. Зв'язок з білками плазми крові відносно низький (11-12 %).

Флуконазол добре 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 % від його концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, які перевищують сироваткові показники, досягаються у роговому шарі, шарі епідерміс-дерма і у потових залозах. Флуконазол накопичується у роговому шарі шкіри.

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

В осіб старше 65 років кліренс креатиніну, відсоток препарату у незміненому вигляді у сечі та оцінки ниркового кліренса флуконазолу зазвичай нижчі, ніж аналогічні показники у молодих волонтерів. Це пов'язано зі зниженими показниками ниркової функції у даної групи, що є природним в осіб літнього віку.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом білого кольору і непрозорою кришечкою рожевого кольору. Вміст капсул – порошок білого з кремуватим відтінком кольору. Допускається наявність агломератів часток порошку. На капсулу допускається наносити товарний знак підприємства – **ЗТ**.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 200 мг № 1, № 2, № 3, № 4, № 7, № 10 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження.

Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.