

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування препарату МІКОМАКС 150 (MYCOMAX® 150)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: fluconazole; 1-[2,4-дифторофеніл]-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл-метил)1H-1,2,4-триазол-1-етанол;

основні фізико-хімічні властивості: тверді непрозорі капсули з білою основною частиною, яка має напис «MYCO 150», з блакитно-зеленою кришкою; в капсулах міститься порошок майже білого або жовтуватого кольору;

склад: 1 капсула містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, титану діоксид, желатин, барвник синій патентований V.

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТС J02AC01.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Флуконазол є похідним триазолу з мікостатичним ефектом, який специфічно інгібує синтез ергостеролу у грибів, що призводить до дефектів у клітинній мембрані. Флуконазол високоспецифічний відносно грибних ферментів цитохрому P₄₅₀. Діапазон його застосування охоплює ряд патогенів, включаючи *Candida albicans* та відмінні від цього види, *Cryptococcus spp.* та дерматофіти. *Candida krusei* резистентна відносно флуконазолу. 40% *Candida glabrata* первинно резистентні до флуконазолу. Флуконазол неефективний для лікування інфекцій, спричинених видами *Aspergillus*.

Фармакокінетика. Фармакокінетичні властивості флуконазолу однакові при внутрішньовенному та пероральному введенні. Флуконазол після застосування добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, при цьому концентрація в плазмі (а також системна біологічна доступність) становить 90% від рівня, який спостерігається при внутрішньовенному введенні. Застосування препарату разом з їжею не впливає на його абсорбцію. Після прийому натще максимальна концентрація флуконазолу в плазмі розвивається через 30 – 90 хвилин, а період напіввиведення з плазми становить 30 годин. Концентрація флуконазолу в плазмі пропорційна прийнятій дозі. При прийомі флуконазолу 1 раз на добу концентрація препарату в плазмі стабілізується на рівні 90% від максимальної на 4 – 5-й день лікування. Якщо в перший день лікування прийняти одразу подвійну добову дозу, то такий рівень концентрації досягається вже на другий день. Об'єм розподілу препарату наближається до загального об'єму води в організмі. Зв'язування з протеїнами плазми незначне (11 – 12%). Флуконазол потрапляє у всі тканини та рідинні середовища організму; проникає крізь плацентарний і гематоенцефалічний бар'єр, потрапляючи в грудне молоко.

Виведення флуконазолу здійснюється переважно нирками, майже повністю в незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу прямо пропорційний кліренсу креатиніну. Тривалий період напіввиведення з плазми дає змогу лікувати за допомогою однієї щоденної дози.

Показання для застосування. Мікомакс 150 призначають

- при гострому та рецидивуючому вагінальному кандидозі у випадках, коли системна терапія вважається за доцільну;
- при грибкових інфекціях шкіри, спричинених дерматофітами (трихофітія гладкої шкіри, трихофітія промежини, дерматофітія), ідентифікованими прямим мікроскопуванням та/або позитивною

Спосіб застосування та дози. Добову дозу флуконазолу добирають залежно від типу та тяжкості грибкової інфекції. Якщо характер інфекції вимагає повторного застосування препарату, лікування слід продовжувати до повного зникнення клінічних і лабораторних ознак захворювання. Передчасне припинення лікування може призвести до рецидиву інфекції.

Дорослі

Вагінальний кандидоз: 150 мг одноразово.

Трихофітія гладкої шкіри – трихофітія промежини: 150 мг 1 раз на тиждень протягом 2 – 4 тижнів.

Діти

Мікомакс 150 не призначений для лікування дітей та підлітків до 16 років.

Пацієнти літнього віку

Немає потреби коригувати дозування через вік пацієнта. Дозування слід коригувати у випадку порушення ниркової функції (кліренс креатиніну 50 мл/хв).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Виділення флуконазолу з організму відбувається переважно нирками у незміненому вигляді. При лікуванні флуконазолом хворих з нирковою недостатністю спочатку вводять насичуючу дозу 50 – 400 мг, а потім (залежно від показань) щоденна доза повинна розраховуватися згідно з таблицею:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза (%)
50	100%
11 – 50 (без діалізу)	50%
Регулярний діаліз	100% після кожного діалізу

Капсулу слід приймати незалежно від приймання їжі, ковтати цілою, запиваючи нейтральною рідиною.

Побічна дія. Можуть виникати розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, біль у животі, пронос; можуть виникнути головний біль або шкірний висип. Лейкопенія, тромбоцитопенія, порушення функції печінки, судоми.

Протипоказання. Препарат не слід застосовувати пацієнтам з підвищеною чутливістю до флуконазолу або до іншої речовини препарату, а також жінкам у період годування груддю.

Мікомакс 150 не слід застосовувати разом з препаратами, що містять астемізол, терфенадин, пімозид і хінідин.

Пацієнтам з рідкісною спадковою чутливістю до галактози, дефіцитом лактази або порушенням абсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати даний препарат.

Діти до 16 років (для даної лікарської форми препарату).

Передозування. Лікування – симптоматичне, загальнозміцнююче, спрямоване на стабілізацію життєво важливих функцій.

Флуконазол здебільшого виділяється із сечею. Тому його виділення можна прискорити за допомогою форсованого об'ємного діурезу. Гемодіаліз протягом 3 годин зменшує рівень препарату в плазмі приблизно на 50%.

Особливості застосування. Лікування флуконазолом у поодиноких випадках може виявляти токсичну дію на печінку. Вираженість такого ефекту залежить від добової дози, тривалості лікування, статі та віку, а також перебігу супутнього захворювання (СНІДу, злоякісних хвороб). Після припинення застосування флуконазолу, як правило, відновлюється функція печінки.

До початку лікування флуконазолом слід вилікувати електролітні порушення, такі як гіпокаліємія, гіпомagneмія та гіпокальціємія.

Іноді в період лікування флуконазолом виникають алергічні шкірні реакції. У такому разі препарат

необхідно відмінити.

Протягом тривалого лікування необхідно регулярно перевіряти функцію нирок і печінки за допомогою аналізу сечі та крові.

Лікування флуконазолом вагітних можливо тільки за наявності загрозових для життя грибкових інфекцій.

Застосування препарату хворими з печінковою недостатністю можливо тільки за життєвими показаннями.

Залежно від тяжкості захворювання та клінічної реакції пацієнтів може стати необхідним внутрішньовенне застосування. При переході від внутрішньовенного застосування до перорального немає потреби змінювати щоденні дози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Протипоказані нижченаведені комбінації

Цизаприд: щодо пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол і цизаприд, були повідомлення про порушення серцевої функції, включаючи двоспрямовану шлуночкову тахікардію. Одночасне лікування флуконазолом і цизапридом протипоказано.

Терфенадин (при дозах флуконазолу 400 мг): через настання серйозних серцевих аритмій по відношенню до подовження QT-інтервалу у пацієнтів, які отримували похідні азолів одночасно з терфенадином. Одночасне лікування терфенадином і дозами флуконазолу понад 400 мг протипоказано.

Астемізол: призводить до подовження інтервалу QT та до шлуночкової аритмії, двоспрямованої шлуночкової тахікардії та зупинки серцевої діяльності. Одночасне лікування флуконазолом і астемізолом протипоказано через потенційну можливість серйозних, навіть фатальних впливів на серце.

Медичні препарати, що впливають на метаболізм флуконазолу

Гідрохлортіазид: флуконазол та повторні дози гідрохлортіазиду призводять до підвищення плазматичних концентрацій флуконазолу.

Рифампіцин: одночасний прийом флуконазолу та рифампіцину призводить до скорочення періоду напіввиведення флуконазолу.

Вплив флуконазолу на метаболізм інших лікарських засобів

Флуконазол є потенційним інгібітором ізоензиму CYP2C9 цитохрому P₄₅₀ і помірним інгібітором CYP3A4. При одночасному застосуванні разом з флуконазолом існує ризик підвищення плазматичних концентрацій інших медичних продуктів, які метаболізують CYP2C9 або CYP3A4 (наприклад алкалоїдів ріжків, хінідину). Ферментінгібуючий ефект флуконазолу може тривати ще 4 – 5 днів після закінчення лікування.

Алфентаніл: одночасне застосування флуконазолу та алфентанілу підвищує площу під кривою (ППК) для алфентанілу приблизно в 2 рази і знижує кліренс на 55%.

Амітриптилін: підвищення концентрацій амітриптиліну і ознаки токсичності трициклічних препаратів при одночасному застосуванні амітриптиліну з флуконазолом. Одночасне застосування флуконазолу з нортриптиліном, активним метаболітом амітриптиліну, призводить до підвищення рівня нортриптиліну.

Антикоагулянти: одночасне застосування флуконазолу під час лікування варфарином удвічі подовжував протромбіновий час.

Бензодіазепіни: одночасне застосування флуконазолу та мідазоламу перорально підвищує ППК і напівперіод для мідазоламу. Одночасне застосування флуконазолу з триазоламом перорально підвищує ППК та напівперіод для триазоламу. Потенційований та пролонгований ефект триазоламу спостерігали при одночасному лікуванні флуконазолом.

Антагоністи кальцієвих каналів: дигідропіридинові антагоністи кальцієвих каналів, включаючи ніфедипін, ізрадипін, нікардипін, амлодипін та фелодипін, метаболізуються через CYP3A4. Має місце підвищення концентрації в сироватці антагоністів кальцію при одночасному застосуванні ітраконазолу та фелодипіну, ізрадипіну або ніфедипіну.

Целекоксиб: одночасне лікування флуконазолом і целекоксибом призводить до підвищення максимальної концентрації (C_{max}) і ППК для целекоксибу.

Циклоспорин: взаємодія з циклоспорином виявляється при дозі флуконазолу 200 мг. Спостерігають підвищення ППК для циклоспорину та 55% зниження кліренсу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази: одночасне застосування флуконазолу з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищує ризик міопатії. Внаслідок взаємодії флувастатину з флуконазолом настає індивідуальне підвищення ППК для флувастатину.

Лозартан: одночасне лікування флуконазолом призводить до підвищення концентрацій лозартану та зниження концентрацій його активного метаболіту.

Фенітоїн: одночасне застосування флуконазолу та фенітоїну внутрішньовенно підвищує мінімальну концентрацію (C_{min}) і ППК для фенітоїну.

Рифабутин: одночасне застосування флуконазолу з рифабутином призводить до підвищення рівнів рифабутину в сироватці.

Такролімус і сиролімус: одночасне застосування флуконазолу та такролімусу підвищує C_{min} для такролімусу.

Теофілін: застосування флуконазолу протягом 14 днів призводить до зниження плазматичного кліренсу теофіліну.

Триметрексат: флуконазол пригнічує метаболізм триметрексату та спричиняє підвищення концентрацій триметрексату в плазмі.

Зидовудин: одночасне застосування флуконазолу та зидовудину спричиняє підвищення ППК для зидовудину.

Фармакодинамічні взаємодії

Лікарські засоби, які подовжують QT-інтервал: флуконазол має потенціал індукувати подовження QT-інтервалу, що призводить до вираженої серцевої аритмії.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі до 25 °С. Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. Без рецепта.

Упаковка. По 1 або по 3 капсули в блістері; по 1 блістеру в упаковці.

Виробник. АТ «Зентіва».

Адреса. У кабеловни, 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.