

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КАНДИЗОЛ

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат;

оболонка: титану діоксид, желатин;

напис: шелак, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь (Е 1520).

Лікарська форма. Капсули.

Тверді желатинові капсули розміром № 1 з корпусом білого кольору з написом «FC150» і кришечкою білого кольору, наповнені білим порошком без запаху.

Назва і місцезнаходження виробника.

Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз.

Д-39179 Барлебен, Отто-вон-Гюріке-Аллеє, 1, Німеччина.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТС J02A C01.

Фармакологічні властивості. Флуконазол є похідним триазолу з фунгістатичним ефектом, який специфічно інгібує синтез ергостеролу у клітинах грибів, пригнічуючи ферменти системи цитохрому Р₄₅₀. Це призводить, як вважають, до виникнення дефектів у клітинній мембрані. Діапазон його застосування охоплює ряд патогенів, включаючи *Candida albicans*, *Cryptococcus spp.* та дерматофіти. *Candida krusei*, *Candida glabrata* резистентні до флуконазолу. Флуконазол не ефективний щодо лікування інфекцій, спричинених видами *Aspergillus*.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування флуконазол добре всмоктується. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі не впливає на всмоктування флуконазолу. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 0,5 - 1,5 години. Рівноважна концентрація (на рівні 90%) досягається через 4 - 5 днів при прийомі один раз на добу. Якщо у перший день лікування прийняти ударну (у два рази вищу, ніж звичайна) дозу флуконазолу, така концентрація досягається вже на другій день. Концентрація в плазмі пропорційна дозі. Після застосування 200 мг флуконазолу максимальна концентрація в плазмі крові становить приблизно 4,6 мг/л, рівноважна концентрація в плазмі через 15 днів – приблизно 10 мг/л. Після застосування 400 мг флуконазолу максимальна концентрація в плазмі становить приблизно 9 мг/л, рівноважна концентрація в плазмі через 15 днів – приблизно 18 мг/л.

Об'єм розподілу флуконазолу відповідає загальному вмісту води в організмі, він легко проникає у всі рідини організму та через ГЕБ. Зв'язування з білками плазми низьке (11 - 12 %).

Концентрація у слині відповідає концентрації в плазмі. У пацієнтів з грибковим менінгітом концентрація флуконазолу у спино-мозковій рідині становить приблизно 80 % від відповідної концентрації в плазмі.

У роговому шарі, епідермісі шкіри концентрації флуконазолу вищі, ніж у сироватці. Флуконазол кумулюється в роговому шарі шкіри. При дозі 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу в роговому шарі була після 2 доз 23,4 мкг/г, а через 7 днів після прийому другої дози – 7,1 мкг/г.

Флуконазол виводиться, головним чином, нирками. Приблизно 80 % введеної дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну. Циркуючі метаболіти не встановлені. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 30 год.

У дітей флуконазол виводиться швидше, ніж у дорослих. Період напіввиведення у дітей та підлітків віком 5 - 15 років становить 15,2 - 17,6 годин.

Показання для застосування.

Вагінальний кандидоз, гострий або рецидивуючий, і кандидозний баланіт, які були попередньо діагностовані (або виявляються епізодично) лікарем. Профілактичне застосування з метою зменшення частоти рецидивів вагінального кандидозу.

Протипоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до флуконазолу або допоміжних речовин, або до інших азольних сполук.

Пацієнтам, які приймають флуконазол, протипоказане призначення цизаприду, терфенадину, атемізолу, пімозиду і хінідину.

Належні заходи безпеки при застосуванні.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки (головним чином, вони спостерігались у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із прийомом 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 змінюються показники функції печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки препарат необхідно відмінити.

Під час лікування Кандизолом у хворих дуже рідко зустрічались ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некролізис. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипи, які можна пов'язати з лікуванням флуконазолом, препарат слід відмінити.

При появі висипань у хворих з інвазивними/системними грибковими інфекціями за ними необхідно пильно спостерігати і відмінити препарат при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми.

У поодиноких випадках, як і для інших азолів, були зареєстровані анафілактичні реакції.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, подовжують інтервал QT на ЕКГ.

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

Препарат не слід призначати пацієнтам з рідкими спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Лікування можна розпочинати до отримання результатів мікологічних лабораторних досліджень, але при їх отриманні необхідна відповідна корекція фунгіцидної терапії.

Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Флуконазол у рекомендованих дозах не повинен застосовуватися при вагітності, навіть у коротких схемах лікування, за винятком випадків розвитку небезпечних для життя грибкових інфекцій, якщо очікувана користь для матері перевищує ризик для плода.

Флуконазол потрапляє в грудне молоко. Годування груддю можна продовжувати після одноразового застосування 200 мг Кандизолу або меншої дози. Після повторного застосування або після прийому великої дози флуконазолу годування груддю необхідно припинити.

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

Кандизол не впливає на здатність керувати автотранспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Діти.

Пероральне застосування препарату у вигляді капсул можливе у дітей старше 5 років.

Спосіб застосування та дози.

Капсули застосовують перед їдою або разом з їжею, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

При вагінальному кандидозі Кандизол приймають одноразово в дозі 150 мг.

Для зменшення частоти виникнення повторного вагінального кандидозу можна застосовувати дозу 150 мг 1 раз на місяць. Тривалість лікування визначається індивідуально, але повинна становити від 4 до 12 місяців.

Для лікування кандидозного баланіту флуконазол застосовують одноразово в дозі 150 мг.

Особи літнього віку.

Якщо функція нирок не порушена, слід рекомендувати звичайний режим дозування. Для пацієнтів із порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) режим дозування повинен відповідати наведеному нижче.

Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Флуконазол виводиться, в основному, із сечею у незміненому стані. При одноразовому прийомі змінювати дозу не потрібно. Хворим (включаючи дітей) із порушенням функції нирок добову дозу (залежно від показань) визначають за таблицею.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток рекомендованої дози
> 50	100 %
11 - 50 (без діалізу)	50 % – кожні 24 год, або 100 % – кожні 48 год
При хронічному гемодіалізі	100% після кожної процедури діалізу

Передозування.

Симптоми: галюцинації, нудота, блювання, діарея.

Лікування: флуконазол виводиться, в основному, із сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 год знижує рівень флуконазолу в плазмі крові приблизно на 50 %. Терапія симптоматична.

Побічні ефекти.

Загальні: стомлюваність, нездужання, астения, озноб.

Центральна нервова система: головний біль, рідко - судоми, запаморочення, парестезія, тремор.

Шкіра та її придатки: висипи, свербіж, дуже рідко - синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некролізис, поліморфна еритема.

Травна система: нудота, блювання, біль у животі, діарея.

Печінка/жовчовидільна система: токсичні ураження печінки, підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази.

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

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

Серцева система: подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія.

Найчастіше побічні явища виникали у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації флуконазолу з нижченаведеними препаратами:

Цизаприд – при одночасному застосуванні з флуконазолом можливі порушення серцевої функції, включаючи двоспрямовану шлуночкову тахікардію. Одночасне лікування флуконазолом і цизапридом протипоказано.

Астемізол, терфенадин – через настання серйозних серцевих аритмій, подовження інтервалу QT одночасне застосування цих препаратів з флуконазолом протипоказано.

Медичні препарати, що впливають на метаболізм флуконазолу

Гідрохлоротіазид – тiazидні діуретики можуть призводити до підвищення плазматичних концентрацій флуконазолу на 40%.

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 препаратів, які метаболізуються CYP2C9 або CYP3A4 (наприклад, алкалоїдів рiжків, хiнідину, альфентанілу, амiтриптиліну). Ферментінгiбуючий ефект флуконазолу може тривати ще 4 - 5 днів після закінчення лікування.

Антикоагулянти – одночасне застосування флуконазолу під час лікування варфарином удвічі подовжувало протромбіновий час.

Бензодіазепіни – одночасне застосування флуконазолу з мiдазоламом або триазоламом подовжує період напіввиведення останніх, тому спостерігали потенційований та пролонгований ефект бензодіазепінів.

Антагоністи кальцієвих каналів – дигідропіридини, включаючи ніфедипін, нікардипін, амлодипін та фелодипін, метаболізуються через CYP3A4. При одночасному застосуванні з флуконазолом може мати місце підвищення їх концентрації в сироватці крові.

Карбамазепін – через інгiбуючий вплив флуконазолу на CYP3A4 одночасне застосування з карбамазепіном може призвести до підвищення рівня останнього в плазмі.

Циклоспорин – флуконазол у дозах більше 200 мг призводить до клінічно значущого підвищення концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Галофантин – препарати, що інгiбують CYP3A4, призводять до уповільнення метаболізму галофантину.

Інгiбитори ГМГ-КоА-редуктази – одночасне застосування флуконазолу з інгiбіторами ГМГ-КоА-редуктази (*аторвастатин, симвастатин, флувастатин*) підвищує ризик мiопатії.

Лозартан – одночасне застосування з флуконазолом призводить до підвищення концентрації лозартану та зниження концентрації його активного метаболіту в плазмі крові.

Пероральні контрацептиви – флуконазол у дозі 50-200 мг суттєво не впливав на ефективність комбінованих протизаплідних засобів для перорального застосування.

Фенітоїн – при сумісному застосування флуконазолу та фенітоїну концентрація останнього підвищується, тому необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові та, за необхідності, коригувати його дозу.

Преднізон – пацієнтам, які отримували тривалу терапію флуконазолом разом із преднізоном, при

відміні флуконазолу необхідний ретельний контроль щодо ознак недостатності надниркових залоз.

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

Препарати сульфонілсечовини – флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення *хлорпропаміду*, *глібенкламіду*, *гліпізиду та толбутаміду* у здорових добровольців.

Такролімус – при одночасному призначенні флуконазолу й такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності останнього.

Теофілін – флуконазол підвищує концентрацію теофіліну у плазмі крові. При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у великих дозах, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

Триметрексат – флуконазол пригнічує метаболізм триметрексату та спричиняє підвищення його концентрації у плазмі крові.

Зидовудин – кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, які були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

Лікарські засоби, які подовжують QT-інтервал – флуконазол може індукувати подовження QT-інтервалу, тому при застосуванні його з препаратами, які пролонгують QT-інтервал, необхідний ретельний моніторинг за пацієнтами, оскільки не можна виключити адитивних ефектів.

Амфотерицин В – враховуючи механізм дії обох протигрибкових препаратів, не виключений антагонізм між амфотерицином В і флуконазолом. Клінічний ефект такого антагонізму невідомий.

Абсорбційні властивості флуконазолу при прийомі разом з їжею, циметидином, антацидами та застосуванні одночасно з загальним опроміненням всього організму після трансплантації кісткового мозку, практично не змінюються. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому така взаємодія є потенційно можливою.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 капсулі у блістері; 1 блістер (1 – 1) у картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.