ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ФЛУКОЗИД

Регистрационный номер и дата:
Торговое название препарата: Флукозид
Международное непатентованное название (МНН): флуконазол.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы.
СОСТАВ в одной капсуле
Активное вещество: флуконазол 150 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат.
Состав капсулы:
Корпус: желатин, титана диоксид.
Крышечка: желатин, титана диоксид, краситель патентованный синий.
Состав чернил черных: % W/W: Шеллак глянцевый – 59,420, Железа оксид черный – 24,650, N-бутиловый спирт – 9,750, Вода очищенная – 3,250, Пропиленгликоль – 1,300, Промышленный метилированный спирт – 1,080, Изопропиловый спирт – 0,550.

ОПИСАНИЕ
Твердые желатиновые капсулы № 2, корпус – белого цвета, крышечка – светло-голубого цвета с надписью черного цвета Z-09 и 150 mg. Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:
противогрибковое средство
Код АТХ: [J02AC01].

Фармакологические свойства
Фармакодинамика:

Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Препарат эффективен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum spp.,

Trichophyton spp. Показана также активность флуконазола на моделях эндемичных микозов, включая инфекции, вызванные Blastomyces dermatitidis, Coccidiodes immitis и Histoplasma capsulatum.

Фармакокинетика:

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность - 90%. Максимальная концентрация после приема внутрь, натощак 150 мг составляет 90% от содержания в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5 – 3,5 мг/л. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Концентрация в плазме достигает пика через 0.5-1.5 ч после приема, период полувыведения флуконазола составляет около 30 ч. Концентрации в плазме находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы. 90 % уровень равновесной концентрации достигается к 4-5 дню лечения препаратом (при приеме 1 раз/сут).

Введение ударной дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь уровень, соответствующий 90% равновесной концентрации, ко второму дню. Видимый объем распределения приближается к содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы - 11-12%.

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны его уровням в плазме. У больных грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% от уровня его в плазме.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные.

Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

ПОКАЗАНИЯ

-криптококкоз, включая криптококковый менингит и другие локализации данной инфекции (в т.ч. легкие, кожа), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммуносупрессии (в т. ч. у больных СПИД, при трансплантации органов); препарат может использоваться для профилактики криптококковой инфекции у больных СПИДом;

-генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей). Лечение может проводиться у больных со злокачественными новообразованиями, больных отделений интенсивной терапии, больных, проходящих курс цитостатической или иммуносупрессивной терапии, а

также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза;

-кандидоз слизистых оболочек, в т.ч. полости рта и глотки (в т.ч. атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов), пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, кандидозы кожи; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;

-генитальный кандидоз: вагинальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий), профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;

-профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии;

-микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области; отрубевидный лишай, онихомикоз; кандидоз кожи;

-глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

-одновременный прием терфенадина или астемизола и других препаратов, удлиняющих интервал QT;

-повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям;

-детский возраст.

С осторожностью

Печеночная и/или почечная недостаточность, одновременный прием потенциально гепатотоксичных ЛС, алкоголизм, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии).

Беременность и лактация

Применение препарата у беременных нецелесообразно, за исключением тяжелых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемый эффект превышает возможный риск для плода.

Флуконазол находится в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

При *орофарингеальном кандидозе* препарат обычно назначают по 150 мг 1 раз/сут; продолжительность лечения - 7-14 дней. При необходимости, у больных с выраженным снижением иммунитета лечение может быть более длительным.

При других локализациях кандидоза (за исключением генитального кандидоза), например при эзофагите, неинвазивном бронхолегочном поражении, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек и т.д., эффективная доза обычно составляет 150 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных со СПИД после завершения полного курса первичной терапии препарат может быть назначен по 150 мг 1 раз в неделю.

При *вагинальном кандидозе* флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат может быть использован в дозе 150 мг 1 раз в мес. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение.

При *баланите, вызванном Candida,* флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

При *микозах кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области, и кандидозах кожи* рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Длительность терапии в обычных случаях составляет 2 - 4 недели, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель).

При *отрубевидном лишае* - 300 мг (2 капсулы) 1 раз в неделю в течение 2 недель, некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как в части случаев оказывается достаточным однократного приема 300 мг;

При *онихомикозе* рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3-6 мес. и 6-12 мес. соответственно.

При *системных кандидозах и криптококковом менингите*: начальная доза 300 - 450 мг, затем 150 – 300 мг ежедневно, длительность терапии зависит от клинического эффекта препарата.

У **больных пожилого возраста** при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Применение препарата у **больных с нарушениями функции почек.**

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном его приеме изменение дозы не требуется. При повторном назначении препарата больным с нарушенной функцией почек, если клиренс креатинина (**КК**) составляет более **50 мл/мин**, применяется

обычная доза препарата (100% рекомендуемой дозы). При **КК от 11 до 50 мл/мин** применяется доза, равная 50 % рекомендуемой. Больным, регулярно находящимся на диализе, одна доза препарата применяется после каждого сеанса гемодиализа.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: изменения вкуса, рвота, тошнота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, редко - нарушение функции печени (желтуха, гепатит, в т.ч. с летальным исходом, гепатонекроз, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансфераз, аспартатаминотрансфераз, повышение активности щелочной фосфатазы).

Со стороны сердечно – сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала Q – T, мерцание, трепетание желудочков.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко - судороги.

Со стороны органов кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, редко - злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции.

Прочие: редко - нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50 %.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При применении флуконазола с варфарином увеличивается протромбиновое время (в среднем на 12%). В связи с этим рекомендуется тщательно следить за показателями протромбинового времени у больных, получающих препарат в сочетании с кумариновыми антикоагулянтами.

Флуконазол увеличивает период полувыведения из плазмы пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) у здоровых людей. Совместное применение флуконазола и пероральных гипогликемических средств у больных сахарным диабетом допускается, однако врач должен иметь в виду возможность развития гипогликемии.

Одновременное применение флуконазола и фенитоина может привести к возрастанию концентрации фенитоина в плазме до клинически значимой степени. Поэтому при необходимости совместного применения этих препаратов нужно мониторировать концентрации фенитоина с

коррекцией его дозы с целью поддержания уровня препарата в пределах терапевтического интервала.

Комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC на 25% и укорочению периода полувыведения флуконазола из плазмы на 20%. Поэтому больным, получающим одновременно рифампицин, дозу флуконазола целесообразно увеличить.

Флуконазол может значимо повышать уровень циклоспорина в крови у больных с трансплантацией почки или без нарушения функции почек (необходим мониторинг концентрации циклоспорина и уровня креатинина в крови).

Больные, которые получают высокие дозы теофиллина или у которых имеется вероятность развития теофиллиновой интоксикации, должны находиться под наблюдением с целью раннего выявления симптомов передозировки теофиллина, так как прием флуконазола приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы.

При одновременном применении флуконазола и терфенадина, цизаприда описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (torsades de points).

Одновременное применение флуконазола и гидрохлоротиазида может привести к возрастанию концентрации флуконазола в плазме на 40%.

Имеются сообщения о взаимодействии флуконазола и рифабутина, сопровождавшегося повышением сывороточных уровней последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Необходимо тщательно наблюдать больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол.

У больных, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина наблюдается увеличение концентрации зидовудина, которое вызвано снижением превращения последнего в его главный метаболит, поэтому следует ожидать увеличения побочных эффектов зидовудина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола, и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.

Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у больных с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь и она

расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р 450.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы по 150 мг - 1 капсула в контурной ячейковой упаковке из ПВХ и фольги алюминиевой, одна контурная упаковка в пачке из картона вместе с инструкцией по применению.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.
Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С
Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Без рецепта.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

КАДИЛА ХЭЛТКЭР ЛИМИТЕД
Саркхеж-Бавла N.H. №8 А,
Морайа, Тал:Сананд,
Ахмедабад 382 210 ИНДИЯ

Представительство в РФ:
117198, Москва, Ленинский проспект, 113/1, Парк Плейс «Б», офис 405
Тел. (495) 956-56-23/24
Факс (495) 956-56-26

И.о.Директора ИДКЭЛС А. Н. Васильев

Представитель Фирмы И. В. Городенко