

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата: Фобос

Действующее вещество (МНН): флуконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Одна капсула содержит:

активное вещество: флуконазол 50 мг, 150 мг и 200 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат;

пустая капсула содержит:

(для дозирования 50 мг): желатин, синий титанованный V (E131), хинолиновый желтый (E104), железа (III) оксид красный (E172), титана диоксид (E171), железа (III) оксид желтый (E172)

(для дозирования 150 мг и 200 мг): желатин, титана диоксид (E171).

Описание:

Равномерные твердые желатиновые капсулы размером №2, темно-зеленого цвета, заполненные белым однородным порошком. (для дозирования 50 мг).

Равномерные твердые желатиновые капсулы размером №1, белого цвета, заполненные белым однородным порошком. (для дозирования 150 мг).

Равномерные твердые желатиновые капсулы размером №0, белого цвета, заполненные однородным порошком от белого до почти белого цвета. (для дозирования 200 мг).

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол является триазольным противогрибковым средством. Основной механизм действия – угнетение реакции деметилирования 14 - альфа - ланостерола, это ключевой этап биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14 - альфа - метилстеролов приводит к потере эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Прием флуконазола в дозе 50 мг в течение 28 дней не оказывал влияния на уровень тестостерона у мужчин и концентрацию стероида у женщин фертильного возраста. Флуконазол в дозе от 200 мг до 400 мг в сутки не оказывал влияния на уровень эндогенных стероидов у здоровых мужчин.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны при внутривенном или пероральном введении.

Абсорбция: хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (пища не влияет на скорость всасывания), биодоступность составляет 90%. Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) после приема внутрь, натощак 150 мг – 0,5-1,5 часа. Равновесная концентрация достигается к 4-5 дню терапии.

Распределение: Связь с белками 11-12%. Хорошо проникает во все жидкости организма. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. При грибковом менингите концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 80% от таковой в плазме. В потовой жидкости, эпидермисе и в роговом слое кожи достигаются концентрации, превышающие сыывороточные. Флуконазол является селективным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4 изоферментов, также он является ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация: период полувыведения (T_{1/2}) – 30 часов. Выводится преимущественно почками, 80% в неизменном виде. Флуконазол удаляется с помощью гемодиализа и в меньшей степени при перитонеальном диализе.

Фармакокинетика при почечной недостаточности: у больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <20 мл / мин) период полувыведения удлинняется с 30 до 98 часов, следовательно, снижения дозы не требуется.

Показания к применению

Фобос показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит
- кокцидиоидомикоз
- инвазивный кандидоз
- кандидоз слизистых оболочек, в том числе орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кандидоз кожи и слизистых
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов)
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, кандидозный баланит (когда местная терапия не применима)
- дерматомикозы, в том числе дерматофитии стоп, туловища, паховой области, отрубевидный (разноцветный) лишай и кожные кандидозные инфекции при дерматофитии ногтей (онихомикозе), когда лечение другими препаратами неприемлемо.

Фобос показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивов криптококковой инфекции
- рецидивов орофарингеального или пищевода кандидоза у ВИЧ-инфицированных
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза
- для профилактики кандидоза у пациентов с продолжительной нейтропенией (пациенты с гемобластозами, получающие химиотерапию, после трансплантации стволовых клеток)

Способ применения и дозы

Препарат Фобос применяется у взрослых. Капсулы следует принимать внутрь (проглатывать целиком), вне зависимости от приема пищи. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву заболевания.

Взрослые

Криптококкоз:

Лечение криптококкового менингита - нагрузочная доза: 400 мг в 1-й день. В последующие дни: по 200-400 мг в день

Длительность лечения: Обычно 6 - 8 недель. При угрожающих жизни заболеваниях, суточная доза можно увеличить до 800 мг.

Поддерживающая терапия при риске рецидива криптококкового менингита - 200 мг в день

Длительность лечения: Длительно, суточная доза 200 мг.

Кокцидиоидо-микоз - 200 - 400 мг в день

Длительность лечения: 11 - 24 месяцев и более, в зависимости от состояния пациента, для менингита могут быть показаны дозы до 800 мг в день.

Инвазивный кандидоз - Нагрузочная доза: 800 мг в 1-й день. В последующие дни: по 400 мг в день.

Длительность лечения: Рекомендуемая длительность терапии при кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Лечение кандидоза слизистых оболочек:

Орофарингеальный кандидоз - Нагрузочная доза: 200 мг - 400 мг в 1-й день, затем по 100 - 200 мг в день.

Длительность лечения: От 7 до 21 дня (до наступления ремиссии кандидоза ротоглотки).

Более длительно - у пациентов с сильно ослабленным иммунитетом.

Кандидоз пищевода - Нагрузочная доза: 200 - 400 мг в 1-й день, затем по 100-200 мг в день.

Длительность лечения: От 14 до 30 дней (до наступления ремиссии кандидоза пищевода).

Кандидурия - 200 - 400 мг в день

Длительность лечения: От 7 до 21 дня.

Хронический атрофический кандидоз - 50 мг в день.

Длительность лечения: 14 дней.

Хронический кандидоз кожи и слизистых - 50 -100 мг в день.

Длительность лечения: До 28 дней. Длительность лечения зависит от тяжести заболевания.

Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у пациентов, инфицированных ВИЧ:

Орофарингеальный кандидоз - 100 -200 мг в день или по 200 мг 3 раза в неделю.

Длительность лечения: При хроническом иммунодефиците длительность лечения определяет лечащий врач.

Кандидоз пищевода - 100 - 200 мг в день или по 200 мг 3 раза в неделю.

Длительность лечения: При хроническом иммунодефиците длительность лечения определяет лечащий врач.

Генитальный кандидоз:

Острый вагинальный кандидоз. Кандидозный баланит - 150 мг.

Длительность лечения: Разовая доза

Лечение и профилактика рецидивирующего вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год) - по 150 мг каждый третий день, всего 3 дозы (1, 4 и 7 дни), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю.

Длительность лечения: Длительность приема: 6 месяцев.

Дерматомикоз:

Дерматомикоз стоп (стопа атлета), гладкой кожи, паховой области, Кандидозная инфекция - по 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день.

Длительность лечения: от 2 до 4 недель, для лечения стопы атлета может потребоваться до 6 недель.

Отрубевидный (разноцветный) лишай - 300 - 400 мг один раз в неделю.

Длительность лечения: 1 - 3 недели.

или по 50 мг один раз в день, от 2 до 4 недель.

Дерматомикоз ногтей (Онихомикоз) - по 150 мг один раз в неделю.

Длительность лечения: лечение следует продолжать до замены зараженного ногтя новым (обычно требуется 3 - 6 месяцев, на ногтях 6-12 месяцев).

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией - 200 - 400 мг.

Длительность лечения: Лечение следует начинать за несколько дней до предполагаемой нейтропении и продолжать в течение 7 дней (до повышения их количества -более 1000 клеток на мм3).

Пожилые пациенты

Дозировка должна быть скорректирована с учетом функции почек (смотрите раздел «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность: при необходимости многократного приема препарата Фобос, выбирается начальная доза 50 - 400 мг. При длительном приеме возможна коррекция дозы по клиренсу креатинина (> 50 – 100% дозы, ≤ 50 и без диализа – 50 % от дозы, при регулярном диализе - 100% от рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа).

Печеночная недостаточность: препарат Фобос назначают с осторожностью, поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно.

Дети

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг у детей.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых длительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Фобос применяют 1 раз в сутки.

Для дозирования препарата детям с нарушением функции почек см. «Почечная недостаточность». Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью (для «Доношенных новорожденных», у которых почки часто являются незрелыми, см. раздел «Доношенные новорожденные».

Новорожденные, дети, начинающие ходить, и дети (возрастом от 28 дней до 11 лет):

* Кандидоз слизистых оболочек: Начальная доза — 6 мг/кг.

Поддерживающая доза — 3 мг/кг/сут (Начальную дозу можно применять в 1-й день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации)

*Инвазивные кандидозы; Криптококковый менингит: 6–12 мг/кг/сут (в зависимости от степени тяжести заболевания)

* Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: 6 мг/кг/сут (в зависимости от степени тяжести заболевания)

* Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом: 3–12 мг/кг/сут (в зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых))

Подростки (от 12 до 17 лет):

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врач следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является оптимальной для пациента. Клинические данные показывают, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению со взрослыми. Применение дозы 100, 200 и 400 мг у взрослых и доз 3, 6 и 12 мг /кг у детей приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней):

У новорожденных флуконазол выводится медленно.

Имеется мало фармакокинетических данных в поддержку доз для доношенных новорожденных:

Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней): Та же доза в мг/кг, что и для новорожденных, начиная ходить, и детей каждые 72 часа.

Рекомендации: Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 часа.

Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней) Та же доза в мг/кг, что и для новорожденных, детей, начинающих ходить, и детей каждые 48 часов.

Рекомендации: Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 часов.

Побочные действия

Часто (от ≥ 1/100 до ≤ 1/10):

- головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышения уровня щелочной фосфатазы, сыывороточного уровня аминотрансфераз (АЛТ и АСТ).

Нечасто (от ≥ 1/1,000 до ≤ 1/100):

- бессонница, сонливость, судороги, головокружение, парестезия, миалгия, усталость, недомогание, слабость, лихорадка

- диспепсия, запор, метеоризм, сухость во рту, снижение аппетита, изменение вкуса

- холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина, анемия

- зуд, лекарственная сыпь (включая стойкую медикаментозную сыпь), токсидермия, крапивница, повышенное потоотделение.

Редко (от ≥ 1/10,000 до ≤ 1/1,000):

- агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения

- тахикардия, мерцание/трепетание желудочков, удлинение интервала QT, тремор

- гепатотоксичность, включая редкие случаи с летальным исходом, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярные нарушения, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия

- анафилактический, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

Частота неизвестна:

- синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим азолам и компонентам препарата,

- одновременный прием терфенадина во время многократного применения препарата Фобоса в дозе 400 мг/сутки и более,

- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством CYP3A4 (цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амiodарон и эритромицин),

- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция,

- беременность и период лактации,

- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Противопоказано одновременное применение с нижеперечисленными лекарственными препаратами

Амiodарон: замедляется метаболизм амiodарона, что вызывает удлинение интервала QT.

Цизаприд: повышается концентрация в плазме цизаприда, удлиняется интервал QT.

Терфенадин Астемизол, пимозид, хинидин: из-за удлинения интервала QTс, может развиться серьезная аритмия.

Эритромицин: повышается риск кардиотоксичности (возможна остановка сердца).

Не рекомендованное одновременное применение лекарственных препаратов

Галофантрин: риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, трепетание/мерцание желудочков) и как следствие возможна внезапная смерть от остановки сердца.

Одновременное применение лекарственных препаратов, требующее соблюдения мер предосторожности и/или корректировки дозы препарата Фобос

Гидрохлоротиазид: на 40% повышается концентрация флуконазола в плазме.

Рифампицин: снижается на 25% AUC и на 20% период полувыведения флуконазола, может потребоваться повышение дозы препарата Фобос.

Влияние флуконазола на другие лекарственные препараты

Флуконазол является сильным ингибитором изофермента цитохрома P450 (CYP) 2C9 и умеренным ингибитором CYP3A4 и CYP2C19, действие флуконазола на ферментные системы сохраняется в течение 4-5 дней после прекращения его приема.

Альфентанил: удлиняется его период полувыведения, требуется коррекция дозы.

Амитриптилин, нортриптилин: усиливается их действие, нужна коррекция дозы.

Амфотерицин В: возможно взаимное усиление действия или антагонизм.

Антикоагулянты: при применении варфарина на 12% удлиняется протромбиновое время, возможны кровотечения, необходим контроль свертывания (и коррекция дозы варфарина).

Бензодиазепины короткого действия (мидазолам, триазолам): существенно повышается их концентрация с развитием психомоторных эффектов, поэтому их дозу надо снижать.

Карбамазепин: угнетается метаболизм карбамазепина и повышается его концентрация.

Блокаторы кальциевых каналов: повышается их системное действие, риск токсичности.

Циклоскопик: повышается Стах циклококсиба, необходимо в 2 раза уменьшать его дозу.

Циклофосфамид: повышаются уровни билирубина и креатинина в сыыворотке крови.

Фентанил: замедляется выведение фентанила, что может вызвать угнетение дыхания.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы): в случае одновременного применения аторвастатина, симвастина повышается уровень креатинкиназы, что говорит о повышении риска развития миопатии и рабдомиолиза.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус и др.)

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию циклоспорина.

Эверолимус, сиролимус, такролимус: возможно повышение их концентрации, может потребоваться коррекция дозы.

Лозартан: угнетается метаболизм лозартана, необходим контроль давления крови.

Метадон: повышается концентрацию метадона в сыыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты: усиливается их системное действие.

Фенитоин: угнетается печеночный метаболизм фенитоина, высокий риск токсичности.

Преднизолон: при долгосрочном лечении флуконазолом и преднизолоном, необходим контроль функции коры надпочечников (риск развития надпочечниковой недостаточности).

Рифабутин: повышение уровня рифабутина с развитием увеита.

Саквинавир: угнетение метаболизма, может потребоваться коррекция дозы.

Сульфаниламочевина: замедляется выведение, необходим контроль уровня глюкозы в крови.

Теофиллин: снижается клиренс теофиллин, риск токсического действия.

Азитаомид: не обнаружено фармакокинетического взаимодействия.

Алкоголи Барвинка: возможно повышение его уровня, риск нейротоксичности.

Вориконазол, зидовудин: повышается их концентрация, необходим мониторинг.

Пероральные контрацептивы: не отмечено влияния флуконазола на уровень гормонов.

Ивакафтор: необходимо уменьшение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в день.

Тофаситиниб: повышается его действие.

Особые указания

Отрубевидный лишай, криптококкоз др. локализаций, глубокие эндемические микозы (паракокцидиомикоз, кожная форма лимфоцитоза, споротрихоз и гистоплазмоз): эффективность недостаточная, применение при этих заболеваниях не рекомендуется.

Печеночная система: при нарушении функции почек, Фобос назначают с осторожностью.

Гепатобилиарная система: с осторожностью назначают пациентам с нарушением функции печени (риск серьезной печеночной токсичности, даже с летальным исходом).

Сердечно-сосудистая система: возможно удлинение интервала QT на ЭКГ, особенно при органических заболеваниях сердца, нарушении электролитного баланса, поэтому одновременный прием ряда препаратов противопоказан (включая галофантрин).

Дерматологические реакции: возможны тяжелые эксфолиативные кожные реакции, особенно у больных СПИД. В редких случаях сообщалось также о развитии анафилактики.

Терфенадин: совместное применение с терфенадином следует тщательно контролировать.

Беременность и период лактации

Применение флуконазола показано, так как повышен риск спонтанных абортс и пороков развития плода, флуконазол выделяется с грудным молоком (концентрация аналогична его концентрации в плазме крови).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:

Следует соблюдать осторожность, в связи с возможностью развития головокружения или судорог.

Передозировка

Симптомы: гаплюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, симптоматическое лечение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50 %.

Форма выпуска

По 7 капсул (для дозировок 50 мг и 200 мг) или по