ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
МИКОФЛЮКАН® (Mycoflucan)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Микофлюкан®

Международное непатентованное название: флуконазол.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав
Каждые 100 мл раствора содержат:
Активное вещество: 200 мг флуконазола.
Вспомогательные вещества: натрия хлорид, динатрия эдетат, вода для инъекций.

Описание
Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика
Представитель нового класса триазольных противогрибковых средств. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от цитохрома P_{450}. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.
Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P_{450} грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P_{450} окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиадрогенной активностью.
Активен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в том числе при иммунодепрессии).

Фармакокинетика
После внутривенного введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма.
Распределение
Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме.
В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные.

Хорошо проникает в спинномозговую жидкость, при грибковом менингите концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 85% от таковой в плазме.
Около 90% равновесной концентрации препарата в плазме (Css) достигаются к 4–5 дню. Введение "ударной" дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрацию, соответствующую 90% Css, ко 2 дню.
Кажущийся объем распределения (V_d) приближается к общему содержанию жидкости в организме. Связь с белками плазмы низкая – 11–12%.
Метаболизм и выведение
Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 30 ч. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Выводится, преимущественно, почками (80% – в неизмененном виде, 11% – в виде метаболитов). Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина.
Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и клиренсом креатинина (КК). После гемодиализа, в течение 3 ч, концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.
Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь, что позволяет легко переходить с одного вида приема на другой.

Показания к применению
– Криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммуносупрессии (в том числе у больных СПИД, при трансплантации органов); поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИД.
– Генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, бронхолегочной системы и мочевых путей, в том числе у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии, больных, получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза.
– Профилактика кандидоза при наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией.
– Глубокие эндемические микозы (кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом.
– Орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода и слизистых оболочек у детей.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к компонентам препарата (в том числе к другим азольным противогрибковым лекарственным средствам); одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) или астемизола; период лактации.

С осторожностью
Печеночная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными / системными грибковыми инфекциями, одновременный прием терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии), беременность.

Применение при беременности и в период лактации

Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза применения флуконазола для матери значительно превышает возможный риск для плода. Поскольку концентрация флуконазола в грудном молоке и в плазме одинакова, применять препарат в период лактации – противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно со скоростью не более 200 мг/час. Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При переводе с внутривенного введения на прием таблеток и наоборот нет необходимости изменять суточную дозу.

Раствор для инфузий совместим с 20% раствором глюкозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, раствором калия хлорида в глюкозе, 4,2% раствором натрия гидрокарбоната, 0,9% раствором натрия хлорида. Инфузии можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя один из перечисленных выше растворителей.

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Взрослым

– При *криптококковом менингите* и *криптококковых инфекциях других локализаций* в первый день назначают, в среднем, 400 мг флуконазола, а затем продолжают лечение в дозе 200–400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием; при криптококковом менингите его, обычно, продолжают минимум 6-8 недель.

– Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД* после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока (возможен переход на пероральную форму).

– При *кандидемии, диссеминированном кандидозе* и *других инвазивных кандидозных инфекциях* доза составляет, в среднем, 400 мг в первые сутки, а затем – по 200 мг в сутки. При недостаточной клинической эффективности доза флуконазола может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

– Для *профилактики кандидоза* при наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

– При *глубоких эндемических микозах* может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2-х лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет при кокцидиоидомикозе - 11-24 мес, при паракокцидиоидомикозе - 2-17 мес, при споротрихозе - 1-16 мес и при гистоплазмозе - 3-17 мес (возможен переход на пероральную форму).

У ***детей***, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая бы превышала таковую у взрослых, то есть не более 400 мг в сутки. Препарат применяют ежедневно 1 раз/сут. При необходимости проведения длительной терапии возможен переход на пероральную форму флуконазола.

- При *криптококковом менингите* и *криптококковых инфекциях других локализаций*, а также при *генерализованном кандидозе* у детей рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут, в зависимости от

тяжести заболевания. Длительность терапии – в течение 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в ликворе).

- Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИД,* после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут можно продолжать в течение длительного срока.
- При *орофарингеальном кандидозе* у детей рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг в первый день, далее ежедневно по 3 мг/кг/сут, однократно. Длительность терапии – в течение не менее 2 недель.
- При *кандидозе слизистых оболочек* у детей рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций. Длительность терапии – не менее 3 недель.
- При *кандидозе пищевода* у детей флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3 мг/кг. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг/сут. В зависимости от тяжести заболевания доза может быть повышена до 6-12 мг/кг/сут. Длительность терапии – не менее 3 недель и ещё в течение 2 недель после регрессии симптомов.
- Для *профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии,* флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3-12 мг/кг/сут. Длительность терапии – до устранения индуцированной нейтропении.

При применении препарата у ***детей в возрасте с периода новорожденности до 4 недель*** следует иметь в виду, что у новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч. Детям в возрасте 4-х недель ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Применение у пожилых людей.

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

Применение препарата у больных с нарушениями функции почек.

При КК менее 50 мл/мин требуется коррекция режима дозирования.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном приеме изменение дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Больные, находящиеся постоянно на диализе	100% после каждого сеанса диализа

Флуконазол вводится внутривенно капельно со скоростью не более 200 мг/час. При переводе пациента с внутривенного введения на прием препарата внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствие со степенью выраженности почечной недостаточности.

Раствор препарата содержит 0,9% раствор натрия хлорида; в каждом флакон на 100 мл содержится по 15 ммоль Na^+ и Cl^-, следовательно, у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Побочное действие

Микофлюкан, как правило, хорошо переносится.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: частые – более 1%, нечастые – 0,1-1%, редкие – 0,01-0,1%, очень редкие – менее 0,01%.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь, редко – мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в том числе ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи).

Со стороны центральной нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение, редко – судороги.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, рвота, редко – нарушение функции печени (желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), в том числе с летальным исходом.

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – увеличение продолжительности интервала QT, очень редко – мерцание/трепетание желудочков.

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

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Антикоагулянты. Флуконазол увеличивает протромбиновое время кумариновых антикоагулянтов (например, варфарина) в среднем на 12%, поэтому необходим тщательный контроль протромбинового времени у больных, получающих флуконазол и кумариновые антикоагулянты.

Пероральные гипогликемические препараты, производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид). При их одновременном приеме с флуконазолом период полувыведения пероральных гипогликемических препаратов, производных сульфонилмочевины, удлиняется, что может привести к развитию гипогликемии. Следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, при необходимости, производить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных средств.

Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%, но это не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики.

Фенитоин. Одновременный прием флуконазола и фенитоина сопровождается повышением концентрации последнего в клинически значимой степени. Поэтому необходимо мониторирование уровня фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке.

Пероральные контрацептивы. Многократное применение флуконазола (в дозах 50-200 мг) не оказывает влияния на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к снижению на 25% AUC (площади под фармакокинетической кривой) и на 20% длительности периода полувыведения флуконазола. При одновременном назначении рифампицина и флуконазола, необходимо увеличивать дозу флуконазола.
Циклоспорин. При лечении флуконазолом рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.
Теофиллин. Флуконазол удлиняет период полувыведения теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы).
Терфенадин. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином необходимо проводить под тщательным контролем врача.
Цизаприд. При одновременном приеме флуконазола и цизаприда – нежелательные реакции со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*).
Рифабутин. Одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.
Такролимус. Флуконазол повышает концентрацию такролимуса, в связи с чем, возрастает риск нефротоксического действия.
Зидовудин. 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.
Мидазолам. Флуконазол повышает концентрацию мидазолама, в связи с чем, повышается риск развития психомоторных эффектов (наиболее выражено при применении флуконазола внутрь, чем внутривенно).

Особые указания

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.
Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция противогрибковой терапии.
В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функцию почек и печени. Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда. При возникновении нарушений функции почек и печени следует прекратить прием препарата.
В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено зависимости их развития 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 системными грибковыми инфекциями, больных следует тщательно наблюдать и при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы флуконазол необходимо отменить.

Рекомендуется осуществлять контроль за концентрацией циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у больных с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме.
Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P_{450}.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами
Опыт применения флуконазола свидетельствует о том, что ухудшение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с препаратом, маловероятно.

Форма выпуска
Раствор для инфузий 2 мг/ мл. По 100 мл в полупрозрачный флакон из полиэтилена низкой плотности. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту врача.

Производитель
"Д-р Редди'с Лабораторис Лтд."
г. Хайдерабад, Андхра Прадеш, Индия.

Претензии потребителей направлять по адресу:
Представительство фирмы "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.":
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1
Тел: (495) 795-39-39, 783-29-01
Факс: (495) 795-39-08

И.о. Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Руководитель медицинского отдела Е.Ю. Пышакова

(на основании доверенности от 05.05.2008 г.)