ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ФЛУКОЗАН

Регистрационный номер:
Торговое название: Флукозан
Международное непатентованное название: флуконазол
Лекарственная форма: раствор для инфузий
Состав
1 мл раствора содержит:
активное вещество: флуконазол - 2 мг;
вспомогательное вещество: натрия хлорид, вода для инъекций
Описание
Прозрачная бесцветная жидкость.
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.
Код АТХ [J02AC01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол – представитель нового класса триазольных противогрибковых средств для системного применения. Является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов. Препарат активен при микозах, вызванных Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum spp., Trichophyton spp., Blastomyces dermatidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum.

Фармакокинетика

После внутривенного введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Концентрации препарата в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте, перитонеальной жидкости аналогичны его уровням в плазме. У больных с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% соответствующих уровней в плазме.

Концентрации в плазме находятся в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Равновесная концентрация (на уровне 90%) достигается к 4-5 дню лечения после нескольких введений по одной дозе в сутки.

Применение в первый день дозы, вдвое превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь равновесной 90% концентрации ко второму дню лечения. Кажущийся объем распределения приближается к общему объему воды в организме. Степень связывания с белками крови флуконазола не превышает 11-12%. Период полувыведения - длительный (30 часов).

Флуконазол выводится в основном почками (80% - в неизмененном виде, 11% - в виде метаболитов). Клиренс флуконазола прямо пропорционален клиренсу креатинина. После гемодиализа в течение 3 часов концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%. Метаболитов в периферической крови не обнаружено.

Показания к применению

- Криптококкоз: криптококковый менингит, криптококковый сепсис, криптококковые инфекции легких и кожи; при трансплантации органов или других случаях иммунодефицита; профилактика рецидивов криптококкоза у больных СПИДом);
- Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз, другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшной полости, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей);
- Кандидозы слизистых оболочек: полости рта, носоглотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия;
- Вагинальный кандидоз (острый или в хронической рецидивирующей форме);

- Профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям, период лактации, одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше), астемизола и цизаприда.

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.

Беременность и лактация

Применение флуконазола в период беременности показано только при тяжелых генерализованных и потенциально опасных для жизни грибковых инфекциях. При необходимости в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно в виде инфузии со скоростью не более 20 мг(10 мл)/мин. При переводе с внутривенного введения на прием капсул и наоборот нет необходимости изменять суточную дозу.

Раствор для инфузий совместим со следующими растворителями: 20% раствор декстрозы, раствор Рингера, раствор Хартмана, раствор хлористого калия в декстрозе, раствор натрия бикарбоната 4,2%, раствор натрия хлорида 0,9 %.

Инфузии Флукозана можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя одну из вышеперечисленных жидкостей.

Применение у взрослых

При криптококковых инфекциях обычная доза Флукозана составляет 400 мг один раз в сутки в первый день лечения, в дальнейшем по 200-400 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием; обычно составляет от 6 до 8 недель.

Для профилактики криптококкового менингита у больных СПИДом после завершения полного курса первичного лечения терапию Флукозаном в дозе 200 мг в сутки назначают в течение длительного периода.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях суточная доза Флукозана составляет 400 мг в первые сутки и 200 мг в последующие дни. В зависимости от клинической эффективности препарата доза может быть увеличена до 400 мг в сутки. Продолжительность лечения зависит от клинической эффективности.

При орофарингеальном кандидозе, включая больных с нарушениями иммунитета, обычная доза Флукозана составляет 50-100 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии – по 150 мг 1 раз в неделю. В случае необходимости лечение может быть продлено, особенно при тяжелых нарушениях иммунитета.

При вагинальном кандидозе -150 мг однократно. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4-12 мес, иногда может потребоваться более частое применение.

При других кандидозных инфекциях, например, при эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии суточная доза составляет 50-100 мг в течение 14-30 дней.

Для профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными образованиями доза Флукозана - 50 мг один раз в сутки до тех пор, пока больной находится в группе повышенного риска вследствие цитостатической терапии или лучевой терапии.

Применение 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, превышающей таковую у взрослых. Флукозан применяют ежедневно один раз в сутки.

Для лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Для профилактики грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом препарат назначают по 3-12 мг/кг в сутки.

У новорожденных Флукозан выводится медленнее, поэтому в первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и у детей более старшего возраста, но с интервалом 72 часа. Детям в возрасте 3 и 4 недели жизни ту же дозу вводят с интервалом 48 часов.

Применение у пожилых

При отсутствии нарушении почечной функции следует придерживаться обычных рекомендаций по дозировке препарата. Для больных с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

При однократном приеме Флукозана изменений дозы не требуется. У больных (включая детей) с нарушенной функцией почек при повторном приеме препарата следует первоначально ввести «ударную» дозу от 50 до 400 мг. После введения «ударной» дозы суточную дозу (в зависимости от показания) определяют по следующей таблице:

Клиренс креатинина	% рекомендуемой дозы
>50	100%
<50 (без диализа)	50%
Больные, постоянно находящиеся на диализе	100% после каждого диализа

Побочное действие

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

Со стороны органов желудочно-кишечного тракта: изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, нарушение функции печени (гепатит, повышение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, сывороточного уровня аминотрансфераз, гепатоцеллюлярный некроз, в том числе с летальным исходом).

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

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

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность.

Аллергические реакции: кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактоидные реакции.

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

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое (промывание желудка, форсированный диурез, гемодиализ). Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антикоагулянты: у больных, получающих флуконазол и кумариновые антикоагулянты необходим тщательный контроль протромбинового времени, поскольку оно может увеличиваться.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме может удлинять период полувыведения пероральных препаратов производных сульфонилмочевины, поэтому при их совместном применении следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться повышением концентрации фенитоина в клинически значимой степени, что требует снижения его дозы.

Рифампицин: при одновременном приеме рифампицина и флуконазола уменьшается максимальная концентрация и период полувыведения последнего, поэтому при необходимости сочетанного применения, следует увеличить дозу флуконазола.

Рифабутин: совместное применение флуконазола и рифабутина сопровождается повышением сывороточных уровней последнего, возможно развитие увеита.

Циклоспорин: при совместном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию последнего в крови, поскольку она может увеличиваться.

Терфенадин и астемизол: учитывая возникновение серьезных, угрожающих жизни, аритмий у больных, получавших азольные противогрибковые средства в сочетании с терфенадином или астемизолом, их совместный прием противопоказан.

Цизаприд: при одновременном приеме флуконазола и цизаприда описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии.

Зидовудин: при сочетанном применении с флуконазолом возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме крови. Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Теофиллин: прием флуконазола приводит к снижению средней скорости клиренса креатинина теофиллина из плазмы крови, следовательно, повышается риск развития токсического действия теофиллина и передозировки.

Мидозалам: одновременное применение флуконазола и мидозолама приводит к значительному повышению последнего в плазме крови и риску развития психомоторных реакций.

Гидрохлортиазид: при одновременном приеме флуконазола и гидрохлортиазида повышается концентрация флуконазола в плазме крови на 40%.

Такролимус: при одновременном приеме флуконазола и такролимуса повышается концентрация последнего в сыворотке крови, нефротоксичность.

При применении флуконазола у больных, одновременно получающих другие препараты, метаболизирующиеся системой цитохрома Р 450, необходимо соблюдать осторожность.

Особые указания

Лечение флуконазолом необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функцию почек. При возникновении нарушений функции почек следует прекратить прием препарата.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическим действием на печень, в том числе с летальными исходом, главным образом у больных с тяжелыми

сопутствующими заболеваниями. Необходимо контролировать функцию печени в период лечения. При появлении признаков поражения печени, которые могут быть связаны с приемом флуконазола, препарат следует отменить.
На фоне приема препарата у больных отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом и злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл. По 50 мл или 100 мл во флаконах. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. По 50, 105 флаконов с инструкциями по применению, из расчета 1 инструкция на десять флаконов, в коробке из картона (для стационаров).

Условия хранения

Список Б. Хранить при температуре от 5 до 30 ^{0}С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ООО «ЛЭНС-Фарм» дочерняя компания ОАО «Верофарм»
Юридический адрес 143033, Московская область, Одинцовский район, пос. Горки –Х, д. 30а
Адрес производства и принятия претензий: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, корпус 95, корпус 67
Тел. (49243) 7-17-53

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Начальник Медицинского управления Т.И. Скоблик