

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

ФЛУКОНАЗОЛ**Регистрационный номер:****Торговое название:** Флуконазол**Международное непатентованное название:** флуконазол**Лекарственная форма:** раствор для инфузий**Состав**1 флакон (100 мл) содержит:**активное вещество:** флуконазол - 200 мг;**вспомогательное вещество:** натрия хлорид - 900 мг; вода для инъекций - до 100 мл.**Описание:** прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковое средство**Код АТХ:** J02AC01**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика. Флуконазол – синтетическое противогрибковое средство из группы триазолов. Обладает высокоспецифичным действием: ингибируя активность ферментов системы цитохрома Р450 клеток грибов, нарушает С-14 альфа-диметилирование ланостерола в эргостерол. В результате, увеличивается проницаемость клеточной мембраны, нарушается рост и репликация клеток грибов. Флуконазол, являясь высокоизбирательным ингибитором для ферментов системы цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает эти ферменты и процессы диметилирования в клетках млекопитающих и человека; в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 процессы окисления в микросомах печени. Не обладает антиадрогенной активностью.

Флуконазол активен против следующих микроорганизмов (в тестах *in vitro* и *in vivo*): *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.* (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), дерматомицет (*Epidermophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*), *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *S.schenckii*, *P.boydii*. Наибольшее клиническое значение имеет активность в отношении *Candida spp.*, дерматомицет, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*.

Фармакокинетика. После внутривенного введения флуконазол хорошо проникает практически во все ткани и жидкости организма. Концентрации препарата в почках, потовой жидкости, эпидермисе и дерме, суставной жидкости, слюне, мокроте, легких, перитонеальной жидкости, вагинальном секрете и тканях влагалища, грудном молоке 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. При введении в терапевтических дозах (200 мг/сут у взрослых) равновесные концентрации в сыворотке крови достигаются к 4-5 дню; при использовании в первый день терапии дозы, вдвое превышающей обычную суточную, равновесные концентрации устанавливаются ко

2-3 дню. Кажущийся объем распределения приближается к общему объему воды в организме. Степень связывания с белками крови флуконазола не превышает 11-12%. Флуконазол выводится в основном почками (80% - в неизменном виде, 11% - в виде метаболитов). Период полувыведения - длительный (30 часов). Клиренс флуконазола зависит от функционального состояния почек и прямо пропорционален клиренсу креатинина. После гемодиализа в течение 3 часов концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

Показания к применению

Криптококкоз: криптококковый менингит, криптококковый сепсис, криптококковые инфекции легких и кожи.

Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхательной системы, глаз, органов мочевыводящей и половой систем.

Кандидоз слизистых оболочек: полости рта, носоглотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия.

Вагинальный кандидоз (острый или в хронической рецидивирующей форме).

Глубокие эндемические микозы (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, споротрихоз) у больных с нормальным иммунитетом.

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к Флуконазолу и другим препаратам из группы азолов; беременность; кормление грудью. Противопоказан одновременный прием Флуконазола с терфенадином, цизапридом или астемизолом (на фоне постоянного приема Флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше).

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 назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Флуконазол (раствор флуконазола 2 мг/мл) вводится путем внутривенной (в/в) инфузии, скорость инфузии – 200 мг (1 флакон) в час. Дозы и режимы дозирования зависят от нозологии.

Взрослые

Для лечения диссеминированного кандидоза, кандидозной пневмонии, хронического генерализованного (гранулематозного) кандидоза, кандидозного перитонита, кандидемии нагрузочная доза Флуконазола - 400 мг в первый день терапии, затем - по 200 мг 1 раз в сутки. При недостаточной клинической эффективности доза препарата может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

Для терапии криптококкоза различной локализации нагрузочная доза Флуконазола в первый день терапии составляет 400 мг; в последующие дни 200 мг один раз в сутки, при недостаточной клинической эффективности - 400 мг один раз в сутки. Длительность терапии при криптококковом менингите составляет не менее 6-8 недель, до получения отрицательного культурального исследования спинномозговой жидкости. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД после завершения полного курса первичного лечения Флуконазол назначают в дозе 200 мг/сут в течение длительного периода времени.

При глубоких эндемических микозах: гистоплазмозе, кокцидиомикозе, споротрихозе нагрузочная доза Флуконазола в первый день терапии составляет 400 мг; в последующие дни 200 мг один раз в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11-24 мес при кокцидиомикозе; 2-17 мес при паракокцидиомикозе; 1-16 мес при споротрихозе; 3-17 мес при гистоплазмозе; учитывая необходимость длительного приема Флуконазола при данных инфекциях (до 2 лет), предпочтительна ступенчатая терапия.

Для профилактики кандидоза на фоне иммунодефицита, в т.ч. у пациентов, нуждающихся в трансплантации костного мозга, рекомендуемая доза Флуконазола составляет 50-400 мг 1 раз/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например, у больных с ожидаемой выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более $1000/\text{мм}^3$ лечение продолжают еще в течение 7 суток.

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 кандидозах слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза) - 50 - 100 мг 1 раз/сут в течение 14-30 дней.

Дети в возрасте от 1 мес. до 12 лет

У детей, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Препарат вводят в виде в/в инфузии 1 раз/сут, суточная доза не должна превышать 600 мг/сут.

Для лечения генерализованного кандидоза (кандидемия, диссеминированный кандидоз, хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз) нагрузочная доза в 1 день лечения составляет 12 мг/кг/сут, в последующие дни вводят из расчета 6 мг/кг/сут.

При криптококковой инфекции, в том числе криптококковом менингите, нагрузочная доза в 1 день лечения составляет 12 мг/кг/сут, в последующие дни вводят из расчета 6 мг/кг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта, доза может быть увеличена до 12 мг/кг/сут. Длительность терапии - 8-12 недель.

Больным с тяжелым орофарингеальным кандидозом, кандидозным эзофагитом и невозможностью приема пероральных форм Флуконазола вводят из расчета 6 мг/кг - в первый день терапии, в последующие дни 3 мг/кг/сутки. Длительность лечения при

орофарингеальном кандидозе – 2 недели; при кандидозном эзофагите – 3 недели, после купирования симптомов инфекции продолжают прием Флуконазола еще 2 недели.

Для профилактики грибковых поражений у детей, у которых риск развития инфекции связан с индуцированной нейтропенией (пациенты, подвергающиеся трансплантации костного мозга, на фоне лечения цитостатиками и лучевой терапии злокачественных новообразований) дозы Флуконазола составляют 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения нейтропении. Обязателен контроль картины периферической крови.

Новорожденные в возрасте до 4 недель

Флуконазол применяют в тех же дозах, что и у детей более старшего возраста, но увеличивают интервал между введением препарата: в возрасте от 0 до 2 недель жизни вводят каждые 72 часа, со 2 по 4 неделю жизни - каждые 48 часов.

Пациенты пожилого возраста

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) необходима коррекция дозы препарата в соответствии с показателями клиренса креатинина (см. таблицу).

Применение Флуконазола при нарушении функции почек

При курсовом лечении первая (ударная) доза составляет от 50 до 400 мг; у детей – расчет производится на кг массы тела. Затем дозу препарата или частоту введения (междозовый интервал) необходимо изменить в зависимости от клиренса креатинина, а именно (см. таблицу):

Клиренс креатинина, мл/мин	Дозировка
> 50	Доза препарата не изменяется
11 - 50	каждые 48 часов обычная суточная доза или каждые 24 часа половина обычной суточной дозы
При регулярно проводимом гемодиализе	обычная суточная доза после каждой процедуры

Не следует использовать раствор Флуконазола как инфузионную среду для введения других лекарственных препаратов.

Побочное действие

Флуконазол обычно хорошо переносится. Отмечено, что частота побочных лекарственных реакций достоверно выше в популяции больных СПИДом.

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

Со стороны пищеварительной системы: изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, нарушение функции печени (повышение активности щелочной фосфатазы, билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз, гепатит, 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, анафилактикоидные реакции.

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

Передозировка

Симптомы: проходящие нарушения психики - галлюцинации, психотические реакции (параноидальное поведение); неврологические нарушения - птоз, слезотечение, гиперсаливация, судороги, самопроизвольное мочеиспускание, диспноэ.

Лечение: при передозировке показан гемодиализ; за 3 часовую процедуру гемодиализа удается снизить сывороточные концентрации флуконазола на 50 %.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Флуконазол потенцирует эффект *кумариновых антикоагулянтов*, возможно увеличение протромбинового времени. Способствует пролонгированию протромбинового времени у больных, получающих *варфарин*. Назначая флуконазол в сочетании с антикоагулянтами, необходимо осуществлять контроль протромбинового индекса.

При одновременном приеме с флуконазолом увеличивается концентрация производных *сульфонилмочевины* - хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида, что потенцирует риск развития неконтролируемой гипогликемии. Следует периодически контролировать уровень гликемии и, если необходимо, производить коррекцию дозы гипогликемических средств (опасность развития гипогликемии!).

Тиазидные диуретики: возможно повышение уровня флуконазола в плазме.

Фенитоин: одновременный прием с флуконазолом приводит к повышению концентрации фенитоина в плазме в клинически значимой степени (при применении необходимо мониторирование концентрации фенитоина в плазме).

Рифампицин уменьшает следующие фармакокинетические параметры флуконазола: $T_{1/2}$ на 20 % и AUC - на 25 %. Более быстрое выведение флуконазола из плазмы крови (на 20 %) требует увеличения его дозы.

Циклоспорин: при одновременном приеме с флуконазолом возможно увеличение концентрации циклоспорина, что требует мониторинга его концентрации и коррекции дозы.

Теофиллин: при одновременном приеме с флуконазолом возможно увеличение концентрации теофиллина в крови за счет увеличения его периода полувыведения (риск развития интоксикации). Необходим динамический клинический контроль за концентрацией теофиллина с возможной коррекцией дозы.

Терфенадин и цизаприд: при одновременном приеме с флуконазолом возможен рост их концентраций в плазме, что сопровождается удлинением интервала Q-T и потенцирует риск возникновения желудочковых аритмий, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии (*torsade de pointe*).

Зидовудин: при одновременном приеме с флуконазолом возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме.

Рифабутин: при одновременном приеме с флуконазолом возможно повышение уровня рифабутина в плазме, в ряде случаев - развитие увеита.

Астемизол: одновременный прием астемизола и флуконазола, лекарственных препаратов, в метаболизме которых участвуют ферменты системы цитохрома P450, может сопровождаться повышением их концентраций в плазме.

Такролимус: при одновременном приеме с флуконазолом повышается риск развития нефротоксичности.

При одновременном приеме флуконазол увеличивает концентрацию в плазме бензодиазепинов короткого действия, что в ряде случаев требует коррекции их доз.

Раствор флуконазола для внутривенного введения совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5-10 % раствором декстрозы, раствором Рингера, раствором калия хлорида в глюкозе, раствором Хартмана.

Особые указания

Лечение необходимо продолжать до клинической, а у больных с иммунодефицитом – также и гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функции почек и печени. При возникновении выраженных нарушений функции почек и печени следует прекратить прием препарата. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо, симптомы исчезают после прекращения терапии. При возникновении кожных высыпаний у больных с иммунодепрессией необходимо тщательное наблюдение, и в случае прогрессирования кожной реакции лечение следует прекратить (опасность развития синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла). Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда. Рекомендуется осуществлять динамический контроль концентраций циклоспорина в крови у пациентов после трансплантации органов, одновременно получающих флуконазол, т.к. прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина, что может вести к токсическим эффектам.

Прием некоторых азолов, включая флуконазол, может сопровождаться удлинением интервала Q-T, поэтому назначение флуконазола пациентам с риском развития аритмий, особенно тяжелым больным, имеющим органическое поражение миокарда и проводящих путей сердца, нарушения электролитного баланса и/или принимающим поддерживающую кардиотропную терапию, должно быть строго обоснованным и проводиться под тщательным врачебным наблюдением и мониторингом электрокардиограммы.

Парентеральная терапия флуконазолом у недоношенных новорожденных должна проводиться под тщательным врачебным контролем.

Учитывая нарушение функции почек у пожилых (>65 лет) больных, при выборе дозы и режима введения рекомендуется учитывать биохимические тесты, характеризующие функцию почек, а также проводить их динамический мониторинг.

В виду вероятной фармакологической несовместимости не добавлять и не смешивать раствор флуконазола с другими лекарственными средствами!

При назначении больному нескольких лекарственных средств, вводимых в/в, следует соблюдать очередность введений, или вводить флуконазол через отдельные внутривенный катетер или систему для в/в инфузий.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл. По 100 мл препарата во флаконе из полиэтилена. На флакон наклеивают этикетку. Каждый флакон помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Защищать от воздействия света при извлечении из оригинальной картонной упаковки.

Нельзя использовать при помутнении, протекании флакона, содержании видимых твердых частиц в растворе.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Предприятие-производитель

Акьюр Лабс Пвт. Лтд, Адрес: Индия, Нью Дели – 110017, Фаз1, Шейк Сарай, С-221.

При упаковке и осуществлении выпускающего контроля качества на ООО «ПРОТЕК-СВМ», Россия, претензии по качеству направлять по адресу: 115201, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр. 7. Телефон: (495) 231-28-61.

Представитель ООО «Протек-СВМ»,
Начальник ГСГО



Н.М.Фальковская

