ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата
Флюкостат®

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Флюкостат®
Международное непатентованное название: Флуконазол
Химическое название: Альфа-(2,4-Дифторфенил)-альфа-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-этанол.
Лекарственная форма: раствор для инфузий.

СОСТАВ

в 1 мл раствора содержится:
Активное вещество: флуконазол - 2 мг.
Вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ Прозрачная бесцветная жидкость.
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.
Код АТХ [J02AC01].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Флуконазол - представитель класса триазольных противогрибковых средств, 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 и Histoplasma capsulatum.

Фармакокинетика

После внутривенного введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте 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. Девяностопроцентный уровень равновесной концентраций достигается к 4-5 дню после нескольких введений по одной дозе в сутки.

Применение в первый день дозы, в два раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достигать таких уровней препарата в плазме, которые приближаются к 90 % значениям равновесных концентраций ко второму дню. Кажущийся объем распределения приближается к общему объему жидкости в организме. С белками плазмы связывается небольшая часть флуконазола (11-12 %). Период полувыведения – длительный (30 часов).

Флуконазол выводится из организма в основном, почками; при этом приблизительно 80 % введенной дозы выводится в неизмененном виде. Клиренс флуконазола находится в прямой пропорциональной зависимости от клиренса креатинина. Метаболитов в периферической крови не обнаружено.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Флуконазол применяется для лечения следующих заболеваний:

1. Криптококкоз: криптококковый менингит, криптококковые инфекции легких и кожи; профилактика рецидивов криптококкоза у больных СПИДом, при пересадке органов или в других случаях иммунодефицита.
2. Генерализованный кандидомикоз: кандидемия, диссеминированный кандидомикоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшной полости, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевыводящих путей).
3. Кандидомикозы слизистых оболочек: полости рта, глотки, пищевода и неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия.
4. Вагинальный кандидоз — острый или в хронической рецидивирующей форме.
5. Профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение флуконазола противопоказано больным с повышенной чувствительностью к препарату или к близким по структуре азольным соединениям.

Противопоказано одновременное применение терфенадина, астемизола и цизаприда.

Противопоказан при лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Печеночная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, 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 препарата при беременности противопоказано, за исключением тяжелых, генерализованных и потенциально опасных для жизни грибковых инфекций.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Флуконазол в виде раствора для инъекций вводят внутривенно капельно 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 глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартмана, раствор хлористого калия в глюкозе, раствор натрия бикарбоната 4,2%, аминофузин, изотонический раствор натрия хлорида.

Инфузии флуконазола можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя одну из перечисленных выше жидкостей.

Применение у взрослых.

При криптококковых инфекциях обычная доза флуконазола 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 рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии флуконазол назначают больному в дозах не менее 200 мг/сутки в течение длительного периода.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных, кандидозных инфекциях суточная доза 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/сут. Продолжительность лечения зависит от клинической эффективности.

При орофарингеальном кандидозе, включая больных с нарушениями иммунитета, обычная доза составляет 50-100 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней. В случае необходимости лечение может быть продлено, особенно при тяжелых нарушениях иммунитета.

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

Для профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями доза флуконазола должна составлять 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. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую у взрослых. Флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций может быть назначена ударная доза 6 мг/кг.

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

Для профилактики грибковых инфекций у больных с подавленным иммунитетом, которых риск развития инфекции связан с нейропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат назначают по 3-12 мг/кг/сут взависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейропении (см. дозировку для взрослых; для детей с почечной недостаточностью – см. дозировку с почечной недостаточностью.)

Применение у детей в возрасте 4 недель и менее.

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (мг/кг), что и детям 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 нарушения почечной функции следует придерживаться обычных рекомендаций по дозировке препарата. Для больных с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью.

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, рвота, редко - нарушение функции печени (желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), в т.ч. с летальным исходом.

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

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

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

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

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

При передозировке препарата может быть достаточно симптоматического лечения.

Флуконазол выводится в основном через почки; форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата из организма. После трехчасового гемодиализа концентрации флуконазола в плазме крови уменьшаются 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.

Пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины: флуконазол может удлинять период полувыведения 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 снижение 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 с астемизолом, их совместный прием противопоказан.

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

Зидовудин: при сочетанном применении 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 из плазмы крови, следовательно, повышается риск развития токсического действия теофиллина и передозировки.

Хотя никакие конкретные проявления фармацевтической несовместимости не описаны, смешивание раствора флуконазола с растворами других препаратов перед инфузией не рекомендуется.

При применении флуконазола у больных, одновременно получающих другие препараты, метаболизирующиеся системой цитохрома Р450, необходимо соблюдать осторожность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В редких случаях применения флуконазола сопровождалось токсическим действием на печень, в том числе и с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Необходимо контролировать функцию печени. При появлении признаков поражения печени, которые могут быть связаны с приемом флуконазола, препарат следует отменить.

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

При возникновении кожных высыпаний у больных с иммунодепрессией необходимо тщательное наблюдение, в случае прогрессирования кожной реакции лечение следует прекратить (опасность развития синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла).

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инфузий 2 мг/мл. По 50 мл во флаконы бесцветного стекла, укупоренные резиновыми пробками с обкаткой колпачками алюминиевыми. К флакону прикрепляется пластиковая наклейка-держатель. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б. В защищенном от света месте при температуре от +5 °С до +30 °С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ:

3 года. Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ОАО «Дальхимфарм», Россия
680001 г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, т/ф (4212) 53-91-86
По заказу ЗАО «Мастерлек», г. Москва, т/ф (495) 781-10-93

Претензии потребителей направлять в адрес ОАО «Дальхимфарм»:
680001 г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, т/ф (4212) 53-91-86.

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

И. о. генерального директора ОАО «Дальхимфарм» И.А. Гусева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИНЗДРАВ РОССИИ
РУ 001360/01-040516
СОГЛАСОВАНО

Флюкостат®
раствор для инфузий, 2 мг/мл

ОАО "Дальхимфарм", Россия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 040516 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Флюкостат®	**Торговое наименование препарата:** Флуконазол
Условия хранения Список Б. В защищенном от света месте при температуре от +5 °С до +30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.	**Условия хранения** Хранить в защищенном от света месте при температуре от +5 °С до +30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.

Представитель
ОАО "Фармстандарт-Лексредства"

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" г. Курск

Е.В. Толстова