

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МІКОСИСТ
(MYCOSYST)

Склад:

діюча речовина: флуконазол.

1 мл розчину містить 2 мг флуконазолу (2 мг/мл);

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні тріазолу.
Код АТС J02A C01.

Клінічні характеристики

Показання.

- Генералізований кандидоз: *кандидемія*, дисемінований кандидоз (ураження ендокарда, черевної порожнини, органів дихання, органів зору, сечостатевої системи), у тому числі у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, пацієнтів відділення інтенсивної терапії.
- *Криптококові* інфекції органів дихання, шкірних покривів і слизових оболонок, *криптококовий менінгіт*, як у хворих з нормальним імунним статусом, так і у пацієнтів хворих на СНІД, реципієнтів органів, пацієнтів з іншими формами імуносупресії.
- Профілактика криптококової інфекції у хворих на СНІД.
- Профілактика грибкових інфекцій у хворих зі злоякісними пухлинами, що отримують цитостатики або променеву терапію.

Протипоказання. Підвищена чутливість до флуконазолу і похідних азолу.

Прийом у комбінації з терфенадином, якщо добова доза флуконазол становить або перевищує 400 мг.
Одночасне застосування з цизапридом. Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують 1 раз на добу. Добова доза флуконазолу залежить від виду інфекції та її тяжкості. Лікування необхідно продовжувати до повного зникнення симптомів і нормалізації лабораторних показників.

Зазвичай, криптококовий менінгіт і рецидивуючий орофарингеальний кандидоз у пацієнтів хворих на СНІД вимагають тривалого лікування.

Передчасне припинення лікування призводить до рецидиву.

Дорослим

- Початкова доза при *кандидемії*, дисемінованому та інших формах системних кандидозів становить 400 мг на першу добу, а з другого дня – 200 мг на добу парентерально. У випадку кандидозу, що становить загрозу для життя, добова доза може досягати 400 мг. Тривалість лікування залежить від клінічної картини.

- При *криптококовому менінгіті* і *криптококових інфекціях* іншої локалізації в перший день призначають 400 мг, потім – 200-400 мг 1 раз на добу парентерально.

Тривалість лікування залежить від клінічного ефекту і результату посіву культури, однак у випадку криптококового менінгіту тривалість лікування – не менше 6-8 тижнів.

- З метою попередження *рецидиву криптококового менінгіту* у пацієнтів в хворих на СНІД при закінченні курсу лікування необхідно перейти на щоденне застосування флуконазолу у дозі 200 мг

парентерально, лікування тривале.

При станах імунної супресії профілактику кандидозу проводять щоденними дозами по 50-400 мг. При підвищеному ризику системної інфекції, наприклад у випадку тяжкої і тривалої нейтропенії, звичайна доза становить 400 мг 1 раз на добу. Препарат призначають за кілька днів до ймовірної появи нейтропенії, а після того, як число нейтрофілів зростає до 1000/мм³, продовжують лікування флуконазолом ще протягом 1 тижня.

Діти

Дозування і тривалість курсу, як і для дорослих, встановлюють індивідуально залежно від клінічної картини і результату мікобіологічного дослідження. Зазвичай флуконазол застосовують

1 раз на добу. Дітям не можна призначати дози, що перевищують максимально припустиму дозу для дорослих.

При кандидозі слизових оболонок: у перший день можлива доза по 6 мг/кг маси тіла на добу, далі – по 3 мг/кг на добу.

При системному кандидозі або криптококовій інфекції залежно від тяжкості захворювання потрібно 6-12 мг/кг на добу.

Для профілактики кандидозу у пацієнтів з імунodefіцитними станами, у яких ризик розвитку інфекції пов'язаний з нейтропенією, що розвинулась внаслідок цитотоксичної або променевої терапії, призначають по 3-12 мг/кг на день залежно від ступеня тяжкості нейтропенії.

Зменшена добова доза для дітей з порушеною функцією нирок розраховується за тією ж схемою, що і для дорослих (див. нижче).

Діти віком 4 тижні та молодші.

В перші 2 тижні життя препарат слід призначати у вищевказаному дозуванні кожний третій день, тобто кожні 72 години через повільне виведення флуконазолу з організму новонароджених. На третьому та четвертому тижні життя ту ж дозу призначають через день, тобто кожні 48 годин.

Особам літнього віку

При нормальній функції нирок призначають звичайні дози. При порушенні ниркової функції, коли кліренс креатиніну < 50 мл/хв, дози необхідно знизити (див. нижче).

При порушенні функції нирок (дорослі і діти)

Дози мають бути зменшені залежно від ступеня порушення ниркової функції. При однократному застосуванні дозу не змінюють.

В інших випадках лікування необхідно почати з дози насичення, тобто з прийому 50-400 мг препарату, далі, залежно від кліренсу креатиніну, дозу або частоту прийому розраховують за такою схемою:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Дозування (відсоток рекомендованої дози)
> 50	звичайна доза, 1 раз на добу (100 %)
< 50 (без діалізу)	половина звичайної дози, 1 раз на добу (50 %)
При систематичному діалізі	одна звичайна доза після кожного сеансу діалізу (100 %)

Мікосист вводять внутрішньовенно шляхом інфузії зі швидкістю не більше 10 мл/хв.

Перехід від внутрішньовенного на пероральний спосіб введення і навпаки здійснюється без зміни добової дози, тобто добова доза не залежить від способу введення препарату. У 100 мл інфузійного розчину міститься 200 мг флуконазолу в 0,9 % розчині хлориду натрію з іонним складом, що відповідає 15 ммоль Na⁺ і 15 ммоль Cl⁻. При станах, що потребують обмеження надходження в організм натрію або рідини, необхідно враховувати іонний склад інфузії.

Розчини для інфузій

Розчин флуконазолу для внутрішньовенної інфузії сумісний з такими розчинами:

Розчин глюкози 20 %;

Inf. salina;

Розчин калію хлориду в глюкозі (1000 мл води для ін'єкцій, 3,8 г хлористого калію, 33,75 г безводної

глюкози, 5 м 0,1 N соляної кислоти);

Розчин натрію гідрокарбонату (1000 мл води для ін'єкцій, 13 г натрію бікарбонату);

Амінофузин;

0,9 % розчин натрію хлориду.

Флуконазол можна вводити в інфузійну систему разом з одним із перерахованих вище розчинів.

Побічні реакції. Як правило, хворі добре переносять флуконазол.

Серед можливих небажаних побічних дій найчастіше мають місце такі шлунково-кишкові розлади, як нудота, блювання, біль у нижній частині живота, метеоризм, диспепсія, діарея.

Можливі шкірні висипання.

Симптоми з боку центральної нервової системи, наприклад можливий головний біль.

У деяких випадках, у першу чергу при тяжких основних захворюваннях (наприклад пухлини, СНІД), мали місце порушення кровотворення, ураження печінки або нирок, однак зв'язок цих симптомів з лікуванням флуконазолом, так як і їхнє клінічне значення довести не вдалося.

Печінка і жовчовивідні шляхи: печінкова недостатність, іноді з летальним кінцем, підвищення рівня лужної фосфатази, білірубину, трансаміназ, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

Анафілактичні реакції відзначалися у поодиноких випадках.

Крім того можливі: з боку нервової системи – запаморочення, судоми.

З боку шкіри та її придатків – алопеція, ексфолювативні шкірні реакції, синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз включно, кропив'янка.

З боку системи крові – лейкопенія, включно нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку серця – подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкові тахікардія типу «пірует»;

З боку імунної системи – анафілаксія, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, шкірний свербіж.

З боку органів чуття – зміна смаку.

Порушення метаболізму – гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Передозування. Потрібне симптоматичне лікування (з промиванням шлунка при потребі та з підтримуючими заходами).

Форсований діурез підвищує ступінь елімінації через нирки; тригодинний гемодіаліз знижує концентрацію в плазмі крові на 50 %.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних не проводились.

Вагітним жінкам флуконазол можна призначати тільки у випадку грибкових інфекцій, що становлять загрозу для життя і за умови, що очікувана користь від лікування для майбутньої матері перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю

Флуконазол проникає в грудне молоко в тій же концентрації, що й у кров, тому в період лікування годування груддю протипоказане.

Діти Вікові обмеження відсутні.

Особливості застосування. У деяких випадках може виникнути анафілактична реакція.

Якщо під час лікування флуконазолом показники функції печінки погіршуються, то необхідно зробити

ретельне обстеження хворого для виключення захворювання печінки. Незважаючи на те, що тяжкі гепатотоксичні реакції рідко мають місце, і їх зв'язок з лікуванням флуконазолом не доведено, усе-таки з появою ознак захворювання печінки слід припинити лікування флуконазолом.

Після припинення лікування гепатотоксична дія флуконазолу має оборотний характер.

Якщо під час лікування грибкових захворювань поверхневих форм виникне кропив'янка, то подальше лікування флуконазолом слід припинити.

Якщо ж кропив'янка виникне в ході лікування системної інфекції, то досить забезпечити суворе спостереження за хворим, а при погіршенні шкірних висипань, з появою синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу, бульозних висипань, мультиформної ексудативної еритеми лікування необхідно припинити.

Хворі з надбаними імунodefіцитними станами виявляють схильність до подібних шкірних реакцій. Таку схильність спостерігали у хворих на СНІД, що приймали флуконазол або інші ліки, здатні викликати ексфолювативні зміни шкіри. Якщо подібні шкірні реакції виникають у хворих із системною або інвазивною грибковою інфекцією, потрібне пильне спостереження за хворим, у випадку ж бульозних висипань або з появою мультиформної ексудативної еритеми – необхідно негайно припинити лікування флуконазолом.

При одночасному призначенні терфенадину і доз флуконазолу, що не досягають 400 мг, потрібне ретельне спостереження за хворим.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, впливають на подовження інтервалу QT, на ЕКГ. Хоча зв'язок між прийомом флуконазолу та виникнення подовження інтервалу QT не оцінювався, флуконазол слід з обережністю застосовувати у пацієнтів, в яких наявні в анамнезі вроджені чи набуті задокументовані випадки подовження інтервалу QT, кардіоміопатія, особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю, синусова брадикардія, існуюча симптоматична аритмія, одночасне застосування препаратів, що не метаболізуються ферментом CYP3A, але відомо, що вони подовжують інтервал QT, порушення електролітного обміну (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти кумаринового типу

Можливе збільшення протромбінового часу (на 12 %) з появою синців, носових та (або) шлунково-кишкових кровотеч, мелени, гематурії, тому при одночасному призначенні з пероральними антикоагулянтами необхідно контролювати протромбіновий час.

Пероральні антидіабетичні засоби, похідні сульфанілсечовини

У досліджах на здорових добровольцях флуконазол збільшував час напіввиведення цих препаратів. При одночасному призначенні з флуконазолом варто зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

Гідрохлоротіазид

У досліджах на здорових добровольцях гідрохлоротіазид збільшував рівень флуконазолу в плазмі на 40 %. При одночасному призначенні флуконазолу з тіазидними діуретиками слід враховувати цей факт, однак змінювати дозу флуконазолу не потрібно.

Фенітоїн

Флуконазол значно збільшує рівень фенітоїну в крові. При одночасному призначенні необхідно контролювати рівень фенітоїну в крові.

Рифампіцин

При призначенні флуконазолу хворим, які тривалий час одержували рифампіцин, AUC абсорбції флуконазолу скоротилася на 25 %, а час напіввиведення – на 20 %.

Рифабутин

При одночасному застосуванні зростає рівень рифабутину в плазмі крові. У таких хворих відзначається поява уевіту, тому хворих, що приймають таку комбінацію ліків, необхідно ретельно обстежувати.

Циклоспорин

У реципієнтів кісткового мозку призначення 100 мг флуконазолу на добу істотно не змінило рівня циклоспорину в крові. У реципієнтів пересаджених нирок призначення 200 мг флуконазолу на добу збільшило концентрацію циклоспорину в крові. Рекомендується контролювати рівень циклоспорину в крові при одночасному призначенні циклоспорину з флуконазолом.

Теофілін

Під час плацебо-контрольованого дослідження лікарських взаємодій плазмовий кліренс теофіліну зменшився в середньому на 18 % після призначення флуконазолу протягом 14 днів по 200 мг. Потрібне ретельне спостереження за хворими, що одержують великі дози теофіліну, а з появою ознак токсичного впливу слід знизити дозу теофіліну.

Пероральні протизаплідні засоби

Щоденний прийом 50 мг флуконазолу не впливав на рівень комбінованих пероральних контрацептивів у крові здорових жінок. Добова доза по 200 мг флуконазолу збільшила на 40 % AUC абсорбції етинілестрадіолу і на 24 % AUC абсорбції левоноргестрелу. На підставі цих досліджень можна припустити, що повторний прийом флуконазолу не впливає на дію комбінованих пероральних контрацептивів.

Терфенадин

Оскільки при одночасному прийомі терфенадину і похідних азолу виникають тяжкі порушення серцевого ритму, що призводять до подовження інтервалу QTc, було проведено вивчення взаємодії терфенадину з флуконазолом. В одному з досліджень, де випробували дозу флуконазолу в 200 мг, подовження інтервалу QTc не знайшли. В іншому, де досліджували дози флуконазолу, що становили 400 мг і 800 мг, було показано, що прийом добових доз не нижче 400 мг істотно збільшує плазмову концентрацію одночасно прийнятого внутрішньо терфенадину. Протипоказане призначення 400 мг і більш високих доз флуконазолу в комбінації з терфенадином. При призначенні флуконазолу в дозах, що не досягають 400 мг на добу, потрібне ретельне спостереження за хворим.

Зидовудин

Було виявлено, що одночасний прийом зидовудину з флуконазолом супроводжувався 20 % і 74 % збільшенням AUC зидовудину. Може виникнути необхідність у перегляді і зміні дозування зидовудину, а також необхідність у моніторингу його концентрації.

Бензодіазепіни

Флуконазол значно підвищував концентрацію призначеного перорально мідазоламу і підсилював його психомоторну дію. Посилення психомоторного ефекту було більш виражене при пероральному прийомі флуконазолу, ніж при внутрішньовенному. У випадку, коли виникає необхідність призначити бензодіазепін хворим, що приймають флуконазол, може бути потрібно знизити дози бензодіазепіну і посилити спостереження за хворим.

Цизаприд

У хворих, які одночасно приймали цизаприд і флуконазол, виникали зміни в серцевій діяльності, у тому числі мали місце torsade de points (пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»). Призначення цизаприду хворим, що приймають флуконазол, протипоказане.

Такролімус

При одночасному прийомі такролімуса і флуконазолу у хворих відзначали збільшення концентрації такролімусу в крові й ознаки нефротоксичності. Слід забезпечити суворий нагляд за хворими, що одночасно приймають флуконазол і такролімус.

Одночасний прийом флуконазолу з препаратами, метаболізм яких здійснюється за участю цитохрому P₄₅₀ (наприклад, астемізол), може супроводжуватися підвищенням концентрації останніх у крові. Через відсутність точної інформації варто з обережністю призначати такі комбінації і забезпечити ретельне спостереження за хворим.

Досліджень інших взаємодій не проводили, тому лікареві необхідно завжди пам'ятати про потенційну можливість взаємодії флуконазолу з іншими лікарськими засобами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. За своєю хімічною структурою флуконазол належить до тріазолів і є протигрибковим препаратом системної дії. У чутливих до нього грибах флуконазол блокує цитохром P₄₅₀-залежні ензими, що призводять до порушення синтезу ергостеролу в клітинних мембранах грибів. Флуконазол є протигрибковим засобом широкого спектра дії, він ефективний при системних інфекціях, викликаних *Candida* і *Cryptococcus neoformans*. Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, забезпечує ефективне лікування внутрішньочерепних інфекцій.

Крім того, ефективний проти інфекцій, викликаних *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (у тому числі й інтракраніальних інфекціях), а також штамами *Microsporium* і *Trichophyton*.

У дослідженнях на тваринах флуконазол був ефективний при лікуванні ендемічних інфекцій, викликаних *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, включаючи і інтракраніальні інфекції, а також при інфекції *Histoplasma capsulatum* в осіб з нормальним та зниженим імунітетом.

Для флуконазолу характерна специфічна взаємодія з грибовим цитохромом P₄₅₀, тому добова доза 50 мг флуконазолу протягом 28 днів не впливає на концентрацію тестостерону дорослих чоловіків і концентрацію стероїдів у жінок фертильного віку. Флуконазол в дозі 200-400 мг на добу не проявляє клінічно значущого ефекту на рівні ендогенних стероїдних гормонів та їх реакцію на стимуляцію АКТГ у здорових чоловіків – добровольців.

Фармакокінетика.

Концентрація флуконазолу в плазмі крові пропорційна дозі та досягає максимуму через 0,5-1,5 год після внутрішньовенного введення.

11-12 % флуконазолу зв'язуються з білками плазми крові. Флуконазол легко проникає в біологічні рідини. При грибовому менінгіті концентрація в спинномозковій рідині становить 80% від концентрації в крові. Концентрація флуконазолу в слині, мокротинні і плазмі крові здорових добровольців однакова. Концентрація у всіх шарах шкіри перевищує концентрацію в крові. Під час щоденного прийому 50 мг препарату рівень флуконазолу в роговому шарі через 12 днів становить 73 мкг/г, а через 7 днів після закінчення лікування – 5,8 мкг/г. Після двотижневого курсу, який складається з щотижневого прийому 150 мг препарату, концентрація флуконазолу в роговому шарі становить 23,4 мкг/г, а ще через 7 днів – 7,1 мкг/г. Період напіввиведення з плазми крові становить 30 годин.

Флуконазол виводиться з організму головним чином нирками, при цьому з сечею виводиться 80 % препарату в незмінному стані і 11 % у вигляді метаболітів.

Фармакокінетика у дітей.

У дітей у віці 11 днів - 11 місяців після однократного застосування флуконазолу в дозі 3 мг/кг на добу період напіввиведення препарату з плазми крові становив 23 години, а значення AUC – 110,1 мкг•год/мл.

У дітей у віці 5-15 років після багаторазового застосування флуконазолу в дозі 3 мг/кг/добу період напіввиведення становив 15,5 год, AUC – 41,67 мкг•год/мл.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

безбарвний або майже безбарвний, чистий розчин.

Несумісність.

Незважаючи на те, що вираженої несумісності не спостерігалось, не рекомендується змішувати флуконазол з іншими розчинами.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

1 скляний флакон по 100 мл (200 мг) у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ „Геден Ріхтер”, Будапешт-Угорщин

Місцезнаходження. Н-1103 Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.