

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ФЛУКОНАЗОЛ**  
**(FLUCONAZOLUM)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину містить 2 мг флуконазолу;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування.

Код АТС J02A C01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

- Криптококоз, в тому числі криптококовий менінгіт;
- системний кандидоз, у тому числі кандидемія, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивних кандидозних інфекцій (інфекції черевної порожнини, ендокарда, очей, дихальних і сечовивідних шляхів);
- кандидози слизових оболонок (порожнини рота, глотки, стравоходу, неінвазивні бронхолегеневі кандидози, кандидурія, хронічний атрофічний кандидоз порожнини рота, пов'язаний із використанням зубних протезів);
- генітальний кандидоз: вагінальний кандидоз, гострий і хронічний рецидивуючий баланіт;
- мікози шкіри, в тому числі мікози стоп, тіла, пахової ділянки; різнобарвний лишай, оніхомікоз;
- глибокі ендемічні мікози;
- профілактика грибкових інфекцій у хворих на СНІД, зі злоякісними новоутвореннями при лікуванні цитостатиками чи проведенні променевої терапії або в іншому стані, пов'язаному із пригніченим імунітетом.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до флуконазолу або подібних за структурою триазольних сполук, одночасне лікування цизапридом або терфенадином.

**Спосіб застосування та дози.**

Добова доза флуконазолу залежить від природи та тяжкості фунгальної інфекції. Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату має тривати до досягнення клініко-лабораторного ефекту (затухання активної грибкової інфекції). Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт або з рецидивуючими орофарингеальним кандидозом, зазвичай потребують підтримуючої терапії для попередження рецидиву. Терапія може бути розпочата до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й антимікробні препарати.

**Дорослі.**

При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях інших локалізацій у перший день призначають 400 мг парентерально, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг 1 раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від клінічної та мікотичної відповіді, але зазвичай продовжується ще найменш 6-8 тижнів для криптококового менінгіту.

З метою профілактики рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію флуконазолу у дозі 200 мг/добу парентерально можна продовжувати протягом дуже тривалого часу.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазивної кандидозної інфекції доза, як правило, становить 400 мг у першу добу, а далі – по 200 мг/добу парентерально. Залежно від ступеня

вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг/добу парентерально. Тривалість терапії залежить від клінічного ефекту.

При орофарингеальному кандидозі звичайна доза становить від 50 до 100 мг 1 раз на добу парентерально протягом 7-14 днів. При потребі терапія може бути значно продовжена у пацієнтів з тяжкими порушеннями імунної функції.

При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному із зубними протезами, звичайна доза становить 50 мг 1 раз на добу на 14 днів, одночасно застосовуючи місцеві антисептичні засоби для протезу. При інших кандидозних інфекціях слизової (кандидозний езофагіт, неінвазивна бронхопультмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий кандидоз тощо), за виключенням генітального кандидозу, звичайна ефективна доза становить від 50 до 100 мг на добу протягом 14-30 днів.

Для запобігання рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД після повного курсу основної терапії, флуконазол можна призначити в дозі 150 мг 1 раз на тиждень.

Для зменшення частоти виникнення повторного вагінального кандидозу можна застосовувати дозу 150 мг 1 раз на місяць. Тривалість лікування визначається індивідуально, але повинна становити в межах від 4 до 12 місяців. Деякі пацієнти можуть потребувати частішого застосування.

Для профілактики кандидозу рекомендована доза флуконазолу становить 50-400 мг 1 раз на добу, залежно від ступеня ризику розвитку грибової інфекції.

За наявності високого ризику генералізованої інфекції (наприклад, у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Флуконазол призначають за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після того, як кількість нейтрофілів підвищується понад 1000 в 1 мм<sup>3</sup>, лікування продовжують ще протягом 7 днів.

Проти шкірних інфекцій, що включають мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз і кандидозні інфекції, рекомендована доза становить 150 мг парентерально 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на день. Зазвичай лікування продовжується протягом 2-4 тижнів, але при мікозі стоп може тривати до 6 тижнів.

Проти різнобарвного лишая рекомендована доза становить 300 мг 1 раз на тиждень протягом 2 тижнів; окремим пацієнтам лікування може бути продовжено до 3-х тижнів у тому ж дозуванні, тоді як для деяких пацієнтів може бути достатньою і разова доза від 300 до 400 мг. Альтернативний режим дозування – 50 мг парентерально 1 раз на добу протягом 2-4 тижнів.

Проти мікозу нігтів рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, доки не відросте здоровий ніготь. Період відновлювального росту нігтів рук та ніг в нормі триває від 3 до 6 місяців та від 6 до 12 місяців відповідно. Цей процес може варіювати залежно від індивідуальних особливостей та віку пацієнта. Після успішного лікування довготривалої хронічної інфекції нігті залишаються неправильної форми.

При глибоких ендемічних мікозах можуть знадобитись дози препарату від 200 до 400 мг на добу аж до 2 років. Тривалість терапії – індивідуальна, але, як правило, становить 11-24 місяці для лікування кокцидіомікозу, 2-17 місяців – параккокцидіомікозу, 1-16 місяців – споротрихозу і 3-17 місяців – гістоплазмозу.

#### *Діти.*

Тривалість терапії у дітей, як і при відповідних інфекціях у дорослих залежить від клінічного та антимікотичного ефекта.

У дітей препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку у дорослих. Флуконазол застосовують щодня 1 раз на добу.

При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза становить 3 мг/кг/добу. У перший день може бути призначена ударна доза – 6 мг/кг/добу – з метою швидшого досягнення постійних рівноважних концентрацій.

Для лікування генералізованого кандидозу та криптококової інфекції рекомендована доза становить 6-12 мг/кг/добу залежно від тяжкості захворювання.

Для профілактики грибкових інфекцій у хворих із пригніченим імунітетом, у яких ризик розвитку інфекції пов'язаний із нейтропенією, що розвивається внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або

променевої терапії, флуконазол призначають по 3-12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії.

*Діти віком 4 тижні та молодші.*

У немовлят флуконазол виводиться з організму повільніше. У перші 2 тижні життя флуконазол призначають у такій самій дозі (із розрахунку на 1 кг маси тіла), що й дітям більш старшого віку, але з інтервалами по 72 години. Дітям віком 3-4 тижні таку ж саму дозу вводять з інтервалами по 48 годин.

*Особи літнього віку.*

Якщо на даний час немає даних щодо порушення функції нирок, слід рекомендувати звичайний режим дозування. Для пацієнтів із порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну <50 мл/хв) режим дозування повинен відповідати наведеному нижче.

*Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок*

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незмінному стані. При одноразовому застосуванні змінювати дозу не потрібно. Хворим (включаючи дітей) із порушенням функції нирок при багаторазовому застосуванні препарату потрібно спочатку ввести ударну дозу, яка становить від 50 до 400 мг.

Після введення ударної дози добову дозу (залежно від показань) визначають за таблицею.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток рекомендованої дози
>50	100 %
≤ 50 (без діалізу)	50 %
Хворі, які регулярно перебувають на діалізі	100 % після кожного сеансу діалізу

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

При переведенні з внутрішньовенного на пероральний прийом або навпаки немає необхідності змінювати добову дозу.

Терапія може бути розпочата до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й антимікробні препарати.

*Сумісність.*

Флуконазол для внутрішньовенного введення сумісний із наступними розчинами:

- а) розчин Рінгера;
- б) розчин Хартмана;
- в) розчин калію хлориду у декстрозі;
- г) 4,2 % розчин натрію бікарбонату;
- д) амінофузин;
- е) 0,9 % розчин натрію хлорида.

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

### **Побічні реакції.**

*Центральна нервова система:* головний біль.

*Травний тракт:* біль у животі, діарея, метеоризм, нудота.

*Печінка/жовчовидільна система:* токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

*Шкіра:* висип.

У деяких хворих, особливо у таких, котрі страждали на тяжкі захворювання (СНІД або рак), при лікуванні флуконазолом спостерігались зміни показників крові, функцій нирок та печінки, однак клінічні прояви цих змін та їх зв'язок із застосуванням розчину Флуконазол не були встановлені.

Крім того, після впровадження препарату у широку медичну практику були отримані повідомлення щодо наступних небажаних явищ:

*Кровотворна та лімфатична системи:* лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*Імунна система:* анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

*Метаболічні процеси/особливості харчування:* гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

*Центральна та периферична нервові системи:* запаморочення, судоми, порушення смаку, втомлюваність.

*Серцева система:* подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

*Травний тракт:* порушення травлення, блювання.

*Печінка/жовчовидільна система:* недостатність печінки, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

*Шкіра та її придатки:* алопеція, ексфолюативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

### ***Передозування.***

Передозування препарату виявляється переважно нудотою, блюванням, судомами, запамороченням. При передозуванні введення препарату слід негайно припинити. Для ліквідації його проявів може бути достатнім симптоматичне лікування (із застосуванням допоміжних заходів і промивання шлунка - за необхідності). Флуконазол виводиться переважно із сечею, тому форсований діурез може пришвидшити його виведення із організму. Після 3-годинного сеансу гемодіалізу концентрація флуконазолу в плазмі крові зменшується приблизно на 50 %.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних за винятком грибкових інфекцій, які потенційно загрожують життю (коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик для плода).

При застосуванні під час лактації флуконазол виявляють у молоці у тих самих концентраціях, що й у крові, тому призначати препарат жінкам, які годують груддю не рекомендується.

***Діти.*** Препарат застосовується у педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки, у тому числі з фатальними наслідками (головним чином, вони спостерігались у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями).

У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із застосуванням флуконазолу, не відзначено їх явної залежності від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого. Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки її зникали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак більш тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко зустрічались ексфолюативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до тяжких шкірних реакцій через застосування великої кількості ліків.

Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являється висип, який можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.

За хворими з інвазивними/системними грибковими інфекціями при появі висипу необхідно пильно спостерігати і відмінити флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують одночасно флуконазол в дозі, менше 400 мг на добу разом із терфенадином.

У поодиноких випадках повідомлялося про анафілаксію.

Деякі азоли, включаючи флуконазол, мають зв'язок з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі.

У ході постмаркетингового спостереження були виявлені вкрай поодинокі випадки подовження QT-інтервалу і тріпотіння шлуночків у пацієнтів, які застосовують флуконазол. Ці повідомлення містили дані про тяжко хворих пацієнтів при наявності багаточисельних факторів ризику, органічні захворювання серця, порушення електролітного обміну та необхідність терапії супутніх захворювань, що могла б бути чинником, яка могла сприяти виникненню даних порушень.

Флуконазол слід призначати з обережністю пацієнтам із даними потенційно проаритмічними станами.

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

Досвід застосування флуконазолу свідчить про те, що вплив на здатність керувати автотранспортом чи механізмами малоімовірний.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

***Антикоагулянти.*** У здорових чоловіків-добровольців, які застосовували варфарин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %.

У постреєстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, кровотеча з носа, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол одночасно з варфарином. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, котрі застосовують кумаринові антикоагулянти.

***Азитроміцин.*** Одночасне разове пероральне застосування азитроміцину у дозі 1200 мг всередину і флуконазолу у дозі 800 мг внутрішньо не призвело до жодних значимих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом і азитроміцином. Не має значимого впливу на фармакокінетику при взаємодії флуконазолу і азитроміцину.

***Бензодіазепіни (короткої дії).*** При призначенні мідазоламу внутрішньо застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу в капсулах, порівняно з флуконазолом, що вводився внутрішньовенно. Якщо пацієнту, який отримує лікування флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження.

***Цизаприд.*** При одночасному застосуванні флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Одночасне призначення 200 мг флуконазолу один раз на добу і 20 мг цизаприду чотири рази на добу призводило до значимого зростання концентрації цизаприду в плазмі крові і подовження інтервалу QT. Пацієнтам, котрі отримують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

***Циклоспорин.*** За даними кінетичного дослідження, у реципієнтів пересаджених нирок флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому прийомі флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у реципієнтів кісткового мозку не відзначали. При лікуванні флуконазолом рекомендується визначати концентрацію циклоспорину в крові.

***Гідрохлортіазид.*** При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували флуконазол, багаторазове застосування гідрохлортіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі на 40 %. Вплив на цей показник не потребує зміни в дозуванні флуконазолу у пацієнтів, які застосовують діуретики, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

***Пероральні контрацептиви.*** При прийомі 50 мг флуконазолу не було помічено ніякого суттєвого впливу на рівні гормонів, тоді як при прийомі 200 мг/добу спостерігалось збільшення площі під кривою концентрація–час (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %. У дослідженні при прийомі флуконазолу у дозі 300 мг один раз на тиждень площа під кривою концентрація – час (AUC) етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. Малоімовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих оральних контрацептивів.

*Фенітоїн.* Одночасне призначення Флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значущого ступеня. Якщо необхідне сумісне застосування двох препаратів, потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

*Рифабутин.* Повідомлялося про взаємодію флуконазолу та рифабутину, результатом якої було підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту. Слід пильно спостерігати за хворими, які отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

*Рифампіцин.* Одночасне призначення флуконазолу і рифампіцину призвело до зменшення AUC на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

*Препарати сульфонілсечовини.* Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Флуконазол й пероральні сульфонілсечовинні препарати можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

*Такролімус.* Надходили повідомлення про взаємодію флуконазолу і такролімусу, внаслідок якої відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності. Слід ретельно наглядати за хворими, котрі отримують такролімус і флуконазол одночасно.

*Терфенадин.* У зв'язку з випадками тяжких аритмічних порушень при одночасному застосуванні флуконазолу та терфенадину були проведені дослідження щодо взаємодії цих препаратів. У дослідженні при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігали подовження інтервалу QT. При застосуванні доз 400 та 800 мг було показано, що флуконазол у дозі 400 мг на добу і більше значно підвищує концентрації терфенадину в плазмі крові.

Одночасне призначення флуконазолу в дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказано. Лікування флуконазолом у дозах менше 400 мг на добу в поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

*Теофілін.* Прийом флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвів до зниження середньої швидкості кліренсу теофіліну із плазми на 18 %. При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

*Зидовудин.* Кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, які, були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

*Астемізол.* Застосування флуконазолу в пацієнтів, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P450, може супроводжуватись підвищеними концентраціями даних препаратів у сироватці крові. При відсутності достовірної інформації, слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. За пацієнтами, слід пильно спостерігати.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому взаємодія є потенційно можливою.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Флуконазол виявляє виражену протигрибкову дію, специфічно діє на грибові ферменти, які залежать від цитохрому P 450, інгібує синтез стеролів у клітинах грибків. Високоактивний по відношенню до *Candida* spp., *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*.

Відомі випадки суперінфекції, викликані видами *Candida*, крім *C. albicans*, що мають природну нечутливість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Такі випадки потребують альтернативної антимікотичної терапії.

*Фармакокінетика.* Пік концентрації флуконазолу в сироватці крові досягається відразу після

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 7 з 7. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

внутрішньовенної ін'єкції. Період напіввиведення препарату - близько 30 годин. Концентрація у плазмі перебуває у прямій пропорційній залежності від дози. 90 % рівень рівноважної концентрації досягається на 4-5-й день лікування препаратом при введенні його 1 раз на добу. Зв'язування з білками плазми - 11-12 %. Флуконазол добре проникає в усі біологічні рідини, в органи і тканини організму. Концентрації препарату в слині і мокротинні аналогічні його рівням у плазмі крові.

У хворих на грибковий менінгіт вміст флуконазолу в спинномозковій рідині досягає 80 % від його рівня у плазмі. В роговому шарі, епідермісі, дермі, потовій рідині досягаються високі концентрації, що перевищують сироваткові. Флуконазол накопичується і довго зберігається в роговому шарі. Флуконазол виводиться переважно нирками; приблизно 80 % введеної дози виводиться із сечею в незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну.

**Фармацевтичні характеристики:**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна рідина.

**Несумісність.** Хоча випадки неспецифічної несумісності препарату з іншими засобами не описані, змішувати його з іншими препаратами перед інфузією не рекомендується.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** По 50 мл, 100 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці з картону. По 50 мл, 100 мл, 200 мл у пляшках.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».

**Місцезнаходження.** Україна, 03680, м. Київ, вул. М.Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08.