

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФЛУКОНАЗ
(FLUCONAZ)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

100 мл розчину містять флуконазолу 200 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування.

Код АТС J02AC01.

Клінічні характеристики.

Показання. Інфекції, спричинені кандидами, в тому числі генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазійної кандидозної інфекції; кандидоз слизових оболонок, у тому числі порожнини рота та глотки, стравоходу.

Криптококовий менінгіт і криптококова інфекція іншої локалізації; для профілактики грибкових інфекцій у пацієнтів, які отримують цитостатичну або променеви терапію.

Протипоказання. Підвищена чутливість до флуконазолу або азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою.

Спосіб застосування та дози.

Добова доза флуконазолу залежить від перебігу та тяжкості фунгальної інфекції. Лікування інфекцій, при яких необхідне багаторазове застосування препарату, має тривати до досягнення клініко-лабораторного ефекту (зникнення проявів активної грибової інфекції). Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт або з рецидивуючим орофарингеальним кандидозом, зазвичай потребують підтримуючої терапії для запобігання 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 один раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від клінічної та мікотичної відповіді, але звичайно становить щонайменше 6–8 тижнів при криптококовому менінгіті. З метою профілактики рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію флуконазолом у дозі 200 мг/добу парентерально можна продовжувати протягом тривалого часу.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазійної 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..

За наявності високого ризику генералізованої інфекції (наприклад, у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 400 мг один раз на добу. Флуконазол призначають за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії; після того як кількість

Сторінка 2 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
нейтрофілів підвищується понад 1000 в 1 мм³, лікування продовжують ще протягом 7 днів.

Діти

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

Дітям препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку для дорослих. Флуконазол застосовують щодня один 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 ослабленим 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 до 4 тижнів

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 більш старшим дітям, але з інтервалами по 72 години. Дітям віком 3–4 тижні таку ж саму дозу вводять через 48 годин.

Особи літнього віку

Якщо не виявлено порушення функції нирок, слід рекомендувати звичайний режим дозування. Для пацієнтів з порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну <50 мл/хв) режим дозування повинен відповідати наведеному нижче.

Пацієнти із порушенням функції нирок

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незміненому стані. При одноразовому застосуванні змінювати дозу не потрібно. Хворим (включаючи дітей) з 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 застосування на пероральний прийом або навпаки немає необхідності змінювати добову дозу.

Побічні реакції.

Зазначені нижче небажані реакції під час клінічних досліджень зустрічалися найчастіше і їх виникнення було пов'язане із застосуванням препарату.

Центральна нервова система: головний біль.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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 пацієнтів, особливо у тяжкохворих (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 флуконазолу не були встановлені.

Крім того, після впровадження препарату у широку медичну практику були отримані повідомлення щодо таких 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 нервова система: запаморочення, судоми, порушення смаку.

Серцево-судинна 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, ексфолювативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Передозування.

Проявляється галюцинаціями та параноїдальною поведінкою. Лікування – симптоматичне. Сеанс гемодіалізу протягом 3 годин знижує рівень Флуконазу в плазмі крові приблизно на 50 %.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності застосування препарату можливе тільки за наявності тяжких або загрожуючих життю форм грибкових інфекцій, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. За необхідності застосування препарату під час лактації слід припинити годування груддю.

Діти.

Дітям препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку для дорослих.

Особливості застосування.

Протягом усього курсу лікування треба контролювати функцію нирок і печінки. При підвищенні активності печінкових ферментів у крові слід вирішити питання про доцільність подальшого застосування препарату. При виникненні висипів на шкірі треба припинити застосування Флуконазу.

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

Вплив на швидкість психомоторних реакцій при застосуванні флуконазолу малоімовірний.

Але враховуючи побічні реакції (запаморочення) слід бути обережними при керуванні автотранспортом та роботі, яка потребує підвищеної концентрації уваги.

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 застосовували флуконазол одночасно з варфарином. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, котрі застосовують кумаринові антикоагулянти.

Азитроміцин

Одночасний разовий пероральний прийом азитроміцину у дозі 1200 мг і флуконазолу у дозі 800 мг не призвів до жодних значущих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом і азитроміцином. Не виявлено значущого впливу на фармакокінетику при взаємодії флуконазолу та азитроміцину.

Бензодіазепіни (короткої дії)

При внутрішньому прийманні мідазоламу застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення небажаних психомоторних реакцій.

Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу в капсулах, ніж при внутрішньовенному введенні.

Якщо пацієнту, який лікується 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 застосування 200 мг флуконазолу один раз на добу і 20 мг цизаприду чотири рази на добу призводило до значного зростання концентрації цизаприду в плазмі крові і подовження інтервалу QT.

Пацієнтам, котрі отримують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

Циклоспорин

За даними кінетичного дослідження, у пацієнтів, яким пересажено нирки, флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому застосуванні флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у реципієнтів кісткового мозку не відмічали. 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 першого 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 введенні 50 мг флуконазолу не було помічено ніякого суттєвого впливу на рівні гормонів, тоді як застосування 200 мг/добу спостерігалось збільшення площі під кривою концентрація–час (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %.

У дослідженні при застосуванні 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 %. Негативний вплив внаслідок багаторазового застосування флуконазолу на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів малоімовірний.

Фенітоїн

Одночасне застосування 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 лікуванні флуконазолом та рифабутином описані випадки увеїту.

Слід пильно спостерігати за хворими, які застосовують рифабутин та флуконазол одночасно.

Рифампіцин

Одночасне застосування 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

Находили повідомлення про взаємодію флуконазолу і такролімусу, внаслідок якої відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному застосуванні 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

У результаті кінетичних досліджень виявлено 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

Введення флуконазолу пацієнтам, які одночасно застосовують астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P₄₅₀, може супроводжуватись підвищенням концентрацій цих препаратів у сироватці крові. За відсутності достовірної інформації слід діяти обережно під час

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
одночасного призначення флуконазолу. За пацієнтами потрібно пильно спостерігати.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому необхідно зважити на можливість виникнення реакцій.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Флуконаз належить до протигрибкових засобів класу триазольних сполук. Чинить виражену протигрибкову дію, специфічно інгібує синтез грибкових стеролів. Специфічно діє на грибові ферменти, залежні від цитохрому P₄₅₀. Активний відносно різних штамів *Candida spp.*, включаючи вісцеральний кандидоз, *Cryptococcus neoformans*, включаючи внутрішньочерепні інфекції, *Microsporum spp.* і *Trichopytum spp.* Флуконаз активний відносно збудників ендемічних мікозів: *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, включаючи внутрішньочерепні інфекції, *Hystoplasma capsulatum*.

Фармакокінетика. Максимальна концентрація Флуконазу в плазмі крові (після внутрішньовенного краплинного введення натщесерце) досягається через 0,5 – 1,5 години. З білками плазми крові зв'язується 11 - 12 % Флуконазу. У спинномозковій рідині концентрація Флуконазу досягає 80 % рівня концентрації в плазмі крові.

Період напіввиведення препарату становить близько 30 годин, виводиться з сечею, причому 80 % - в незміненому вигляді. Флуконаз виводиться в основному нирками; майже 80 % застосованої дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Кліренс Флуконазу прямо пропорційний кліренсу креатиніну.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або світло-жовтого кольору розчин.

Несумісність. При введенні препарат не змішувати з іншими ін'єкційними розчинами.

Термін придатності. Термін придатності – 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі 10 - 25 °С.

Упаковка. По 100 мл розчину в пластиковій пляшці, в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «АХЛКОН ПАРЕНТЕРАЛС (ІНДІЯ) ЛТД» Індія.

Місцезнаходження. СП-918, Фейз-III, Індустріальний район, Бхіваді (Раджастан), 301019, Індія.