

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
*03. 11. 09 № 800*  
**Реєстраційне посвідчення**  
*№ УА/3041/01/01*

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения препарата**  
**ФЛУКОНАЗОЛ**  
**(FLUCONAZOLUM)**

**Состав:**

*действующее вещество:* 1 мл раствора содержит 2 мг флуконазола;  
*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, вода для инъекции.

**Лекарственная форма.** Раствор для инфузий.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противогрибковые средства для системного применения. Код АТС J02A C01.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

- Криптококкоз, в том числе криптококковый менингит;
- системный кандидоз, в том числе кандидемия, диссеминированный кандидоз и прочие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшной полости, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевыводящих путей);
- кандидозы слизистых оболочек (полости рта, глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, хронический атрофический кандидоз полости рта, связанный с использованием зубных протезов);
- генитальный кандидоз: вагинальный кандидоз, острый и хронический рецидивирующий баланит;
- микозы кожи, в том числе микозы стоп, тела, пахового участка; разноцветный лишай, онихомикоз;
- глубокие эндемические микозы;
- профилактика грибковых инфекций у больных СПИДом, со злокачественными новообразованиями при лечении цитостатиками или проведении лучевой терапии или при других состояниях, связанных со сниженным иммунитетом.

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к флуконазолу или подобным по структуре триазольным соединениям, одновременное лечение цизапридом или терфенадином.

**Способ применения и дозы.**

Суточная доза флуконазола зависит от природы и тяжести фунгальной инфекции. Лечение инфекций, требующих многократного приема препарата может длиться до достижения

клинико-лабораторного эффекта (стихания активной грибковой инфекции). Недостаточный срок лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса. Пациенты, больные СПИДом и криптококковым менингитом или с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом, обычно требуют поддерживающей терапии для предупреждения рецидива. Терапия может быть начата до получения результатов культурального или других лабораторных исследований, а после их получения добавляют антимикробные препараты.

*Взрослые.*

При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях других локализаций в первый день назначают 400 мг парентерально, а потом продолжают лечение, применяя дозы от 200 до 400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность терапии криптококковой инфекции зависит от клинического и микотического ответа, но обычно продолжается не менее 6-8 недель для криптококкового менингита.

С целью профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сутки парентерально можно продолжать на протяжении очень длительного времени.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других формах инвазивной кандидозной инфекции доза, как правило, составляет 400 мг в первые сутки, а дальше - по 200 мг/сутки парентерально. В зависимости от степени выраженности клинического эффекта дозу можно увеличить до 400 мг/сутки парентерально. Продолжительность терапии зависит от клинического эффекта.

При орофарингеальном кандидозе обычная доза составляет от 50 до 100 мг 1 раз в сутки парентерально в течение 7-14 дней. При необходимости терапия может быть значительно продолжена у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунной функции.

При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с зубными протезами, обычная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки на 14 дней, с одновременным применением местных антисептических средства для протеза. При других кандидозных инфекциях слизистой (кандидозный эзофагит, неинвазивная бронхопульмональная инфекция, кандидурия, кожно-слизистый кандидоз и т.п.), за исключением генитального кандидоза, обычная эффективная доза составляет от 50 до 100 мг в сутки на протяжении 14-30 дней.

Для предотвращения рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после полного курса основной терапии, флуконазол можно назначить в дозе 150 мг 1 раз в неделю.

Для уменьшения частоты возникновения повторного вагинального кандидоза можно использовать дозу 150 мг 1 раз в месяц. Продолжительность лечения определяется индивидуально, но должна составлять в пределах от 4 до 12 месяцев. Некоторые пациенты могут требовать более частого применения.

Для профилактики кандидоза рекомендованная доза флуконазола составляет 50-400 мг 1 раз в сутки, в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции.

При наличии высокого риска генерализованной инфекции (например, у больных с ожидаемой, выраженной или длительной нейтропенией) рекомендованная доза составляет 400 мг 1 раз в сутки. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемой нейтропении; после того, как количество нейтрофилов превысит  $1000$  в  $1 \text{ мм}^3$ , лечение продолжают еще в течение 7 дней.

Для лечения кожных инфекций, которые включают микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомироз и кандидозные инфекции, рекомендованная доза составляет 150 мг парентерально 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в день. Обычно лечение продолжается в течение 2-4 недель, но при микозе стоп может длиться до 6 недель.

При разноцветном лишае рекомендованная доза составляет 300 мг 1 раз в неделю на протяжении 2 недель; отдельным пациентам лечение может быть продолжено до 3-х недель в той же дозировке, тогда как для некоторых пациентов может быть достаточной и разовая доза от 300 до 400 мг. Альтернативный режим дозирования - 50 мг парентерально 1 раз в сутки в течение 2-4 недель.

Против микоза ногтей рекомендованная доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока не отрастет здоровый ноготь. Период восстановительного роста

ногтей рук и ног в норме длится от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев соответственно. Этот процесс может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей и возраста пациента. После успешного лечения длительной хронической инфекции ногти остаются неправильной формы. При глубоких эндемических микозах могут понадобиться дозы препарата от 200 до 400 мг в сутки вплоть до 2 лет. Продолжительность терапии - индивидуальная, но, как правило, составляет 11-24 месяца для лечения кокцидиомикоза, 2-17 месяцев - паракокцидиомикоза, 1-16 месяцев - споротрихоза и 3-17 месяцев - гистоплазмоза.

#### *Дети.*

Продолжительность терапии у детей, как и при соответствующих инфекциях у взрослых зависит от клинического и антимикотического эффекта.

У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая превышает таковую у взрослых. Флуконазол применяют ежедневно 1 раз в сутки. При кандидозе слизистых оболочек рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сутки. В первый день может быть назначена ударная доза - 6 мг/кг/сутки - с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций.

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

Для профилактики грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся вследствие цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, флуконазол назначают по 3-12 мг/кг/сутки в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении.

#### *Дети в возрасте 4 недель и младше.*

У новорожденных флуконазол выводится из организма медленнее. В первые 2 недели жизни флуконазол назначают в той же дозе (из расчета на 1 кг массы тела), что и детям более старшего возраста, но с интервалами по 72 часа. Детям в возрасте 3-4 недели ту же дозу вводят с интервалом по 48 часов.

#### *Лица пожилого возраста.*

Если в данное время нет данных о нарушении функции почек, следует рекомендовать обычный режим дозирования. Для пациентов с нарушенной почечной функцией (клиренс креатинина <50 мл/мин) режим дозирования должен соответствовать приведенному ниже.

#### *Применение у пациентов с нарушением функции почек.*

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном состоянии. При однократном применении изменять дозу не нужно. Больным (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата нужно сначала ввести ударную дозу, которая составляет от 50 до 400 мг.

После введения ударной дозы суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по таблице.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендованной дозы
>50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Больные, регулярно находятся на диализе	100 % после каждого сеанса диализа

Флуконазол вводят внутривенно капельно со скоростью не более 10 мл/мин.

При переходе с внутривенного на пероральный прием или наоборот изменять суточную дозу нет необходимости.

Терапия может быть начата до получения результатов культурального или других лабораторных исследований, а при их получении добавляются и антимикробные препараты.

#### *Совместимость.*

Флуконазол для внутривенного введения совместим со следующими растворами:

- а) раствор Рингера;
- б) раствор Хартмана;
- в) раствор калия хлорида в декстрозе;
- г) 4,2 % раствор натрия бикарбоната;
- д) аминофузин;
- е) 0,9 % раствор натрия хлорида.

Флуконазол можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из вышеперечисленных растворов.

### ***Побочные реакции.***

*Центральная нервная система:* головная боль.

*Пищеварительный тракт:* боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота.

*Печень/желчевыделительная система:* токсические поражения печени, включая единичные летальные случаи, повышение уровней щелочной фосфатазы, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

*Кожа:* сыпь.

У некоторых больных, особенно у тех, кто страдал тяжелыми заболеваниями (СПИД или рак), при лечении флуконазолом наблюдались изменение показателей крови, функции почек и печени, однако клинические проявления этих изменений и их связь с применением раствора Флуконазол не были установлены.

Кроме того, после внедрения препарата в широкую медицинскую практику были получены сообщения относительно следующих нежелательных явлений:

*Кроветворная и лимфатическая системы:* лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Иммунная система:* анафилаксия, включая ангионевротический отек, отек лица и зуд кожи, крапивница.

*Метаболические процессы/особенности питания:* гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

*Центральная и периферическая нервная системы:* обморок, судороги, нарушение вкуса, утомляемость.

*Сердечная система:* удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт».

*Пищеварительный тракт:* нарушение пищеварения, рвота.

*Печень/желчевыделительная система:* недостаточность печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха.

*Кожа и ее придатки:* аллопеция, эксфолиативные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсичный эпидермальный некролиз.

### ***Передозировка.***

Передозировка препарата проявляется преимущественно тошнотой, рвотой, судорогами, обмороком. При передозировке введение препарата следует немедленно прекратить. Для ликвидации его проявлений может быть достаточно симптоматического лечения (с применением вспомогательных мероприятий и промывания желудка - при необходимости). Флуконазол выводится преимущественно с мочой, потому форсированный диурез может ускорить его выведение из организма. После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация флуконазола в плазме крови уменьшается приблизительно на 50 %.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Следует избегать применения флуконазола у беременных за исключением грибковых инфекций, которые потенциально угрожают жизни (когда ожидаемая польза от лечения преобладает возможный риск для плода).

При применении во время лактации флуконазол обнаруживают в молоке в тех же концентрациях, что и в крови, потому назначать препарат женщинам, которые кормят грудью, не рекомендуется.

***Дети.*** Препарат применяется в педиатрической практике.

### ***Особенности применения.***

В единичных случаях применение флуконазола сопровождалось токсичными поражениями печени, в том числе с фатальными последствиями (главным образом, они наблюдались у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями).

В случае возникновения гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола, как правило, было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Необходимо наблюдать за больными, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более тяжелого поражения печени. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат необходимо отменить.

Во время лечения флуконазолом у больных очень редко встречались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к тяжелым кожным реакциям из-за применения большого количества лекарств. Если у больного с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, которую можно связать с флуконазолом, препарат следует отменить.

За больными с инвазивными/системными грибковыми инфекциями при появлении сыпи необходимо пристально наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или мультиформной эритемы.

Необходимо тщательно наблюдать за пациентами, которые получают одновременно с флуконазолом в дозе, меньше 400 мг в сутки вместе с терфенадином.

В единичных случаях сообщалось об анафилаксии.

Некоторые азолы, включая флуконазол, имеют связь с удлинением интервала QT на электрокардиограмме.

В ходе постмаркетингового наблюдения были выявлены единичные случаи удлинения QT-интервала и трепетания желудочков у пациентов, которые применяли флуконазол. Эти сообщения содержали данные о тяжело больных пациентах, имеющих многочисленные факторы риска, органические заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и необходимость терапии сопутствующих заболеваний, которые могли быть фактором, который вызвал данное нарушение.

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим потенциально проаритмические состояния.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

Опыт применения флуконазола свидетельствует о том, что влияние на способность управлять автотранспортом или механизмами маловероятно.

### ***Взаимодействие с другими лечебными средствами и прочие виды взаимодействий.***

***Антикоагулянты.*** У здоровых мужчин-добровольцев, которые применяли варфарин, флуконазол увеличивал протромбиновое время на 12 %.

В пострегистрационных исследованиях были сообщения о кровотечениях (образование гематом, кровотечения из носа, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена), связанные с увеличением протромбинового времени у пациентов, которые получали флуконазол одновременно с варфарином. Нужен постоянный контроль протромбинового времени у больных, которые получают кумариновые антикоагулянты.

***Азитромицин.*** Одновременное разовое пероральное применение азитромицина в дозе 1200 мг внутрь и флуконазола в дозе 800 мг внутрь не привело ни к одному значимому фармакокинетическому взаимодействию между флуконазолом и азитромицином. Взаимодействие флуконазола и азитромицина не имеет значимого влияния на фармакокинетику.

***Бензодиазепины (короткого действия).*** При назначении мидазолама внутрь применение флуконазола приводит к значительному повышению концентрации первого и к возникновению психомоторных реакций. Этот эффект мидазолама более выражен при приеме флуконазола в капсулах, по сравнению с внутривенным флуконазолом. Если пациенту, который получает флуконазол, необходимо назначить бензодиазепин, дозу последнего следует уменьшить, а за пациентом установить постоянное наблюдение.

*Цизаприд.* При одновременном применении флуконазола и цизаприда описаны единичные случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмальную желудочковую тахикардию типа "пируэт". Одновременное назначение 200 мг флуконазола один раз в сутки и 20 мг цизаприда четыре раза в сутки приводило к значительному возрастанию концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Пациентам, которые получают флуконазол, назначение цизаприда противопоказано.

*Циклоспорин.* По данным кинетического исследования, у реципиентов трансплантации почек флуконазол в дозе 200 мг/сутки медленно увеличивал концентрацию циклоспорина. Однако в ходе другого исследования при многократном приеме флуконазола по 100 мг/сутки изменений уровня циклоспорина у реципиентов костного мозга не отмечали. При лечении флуконазолом рекомендуется определять концентрацию циклоспорина в крови.

*Гидрохлортиазид.* При исследовании кинетики взаимодействия у здоровых добровольцев, которые применяли флуконазол, многократное применение гидрохлортиазида приводило к повышению концентрации флуконазола в плазме на 40 %. Влияние на этот показатель не требует изменения в дозировании флуконазола у пациентов, которые применяют диуретики, но врачи не должны забывать о возможном взаимодействии.

*Пероральные контрацептивы.* При приеме 50 мг флуконазола не было отмечено никакого существенного влияния на уровни гормонов, тогда как при приеме 200 мг/сутки наблюдалось увеличение площади под кривой концентрация-время (AUC) этинилэстрадиола на 40 % и левоноргэстрола на 24 %. В исследовании при приеме флуконазола в дозе 300 мг один раз в неделю площадь под кривой концентрация - время (AUC) этинилэстрадиола и норэтиндрона была большей соответственно на 24 % и на 13 %. Маловероятно, что многократный прием флуконазола в приведенных дозах имел отрицательное влияние на эффективность комбинированных оральных контрацептивов.

*Фенитоин.* Одновременное назначение флуконазола и фенитоина может сопровождаться повышением концентрации фенитоина до клинически значимой степени. Если необходимо совместное применение двух препаратов, нужен мониторинг уровня фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

*Рифабутин.* Сообщалось о взаимодействии флуконазола и рифабутина, результатом которого было повышение сывороточных уровней последнего. При одновременном назначении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Необходимо постоянно наблюдать за больными, которые получают рифабутин и флуконазол одновременно.

*Рифампицин.* Одновременное назначение флуконазола и рифампицина привело к уменьшению AUC на 25 % и продолжительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, которые получают одновременно рифампицин и флуконазол, необходимо рассмотреть целесообразность увеличения дозы последнего.

*Препараты сульфонилмочевины.* Флуконазол при одновременном приеме удлинял период полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) у здоровых добровольцев. Флуконазол и пероральные сульфонилмочевинные препараты можно назначать параллельно больным сахарным диабетом, но при этом необходимо учитывать возможное развитие гипогликемии.

*Такролимус.* Поступали сообщения о взаимодействии флуконазола и такролимуса, вследствие которого происходило повышение сывороточных уровней последнего. При одновременном назначении флуконазола и такролимуса описаны случаи повышения нефротоксичности. Следует тщательно наблюдать за больными, которые получают такролимус и флуконазол одновременно.

*Терфенадин.* В связи со случаями тяжелых нарушений ритма, при одновременном применении флуконазола и терфенандина, были проведены исследования относительно взаимодействия этих препаратов. В исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдали удлинение интервала QT. При применении доз 400 и 800 мг было показано, что флуконазол в дозе 400 мг в сутки и более значительно повышает концентрации

терфенадина в плазме крови.

Одновременное назначение флуконазола в дозе 400 мг в сутки и более с терфенадином противопоказано. Лечение флуконазолом в дозе меньше 400 мг в сутки в сочетании с терфенадином необходимо проводить под постоянным контролем.

*Теофиллин.* Прием флуконазола по 200 мг на протяжении 14 дней привел к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы на 18 %. При лечении флуконазолом больных, которые применяют теофиллин в высоких дозах или больных с повышенным риском токсического действия теофиллина, необходимо наблюдать за симптомами передозировки теофиллина; при их появлении терапию нужно изменить надлежащим образом.

*Зидовудин.* Кинетические исследования показали повышение уровней зидовудина, которые, были связаны со снижением преобразования последнего в его основной метаболит. За больными, которые применяют такую комбинацию, необходимо наблюдать с целью выявления побочного действия зидовудина.

*Астемизол.* Применение флуконазола у пациентов, которые одновременно принимают астемизол или другие препараты, которые метаболизируются системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением концентрации данных препаратов в сыворотке крови. При отсутствии достоверной информации, следует осторожно назначать одновременно с флуконазолом. Пациенты требуют пристального наблюдения.

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились, поэтому взаимодействие является потенциально возможным.

#### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.* Флуконазол проявляет выраженное противогрибковое действие, специфично действуя на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P 450, ингибирует синтез стеролов в клетках грибов. Высокоактивный в отношении *Candida spp.*, *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*.

Известны случаи суперинфекции, вызванной видами *Candida*, кроме *C. albicans*, которые имеют естественную нечувствительность к флуконазолу (например, *Candida krusei*). Такие случаи требуют альтернативной антимикотической терапии.

*Фармакокинетика.* Пик концентрации флуконазола в сыворотке крови достигается сразу после внутривенной инъекции. Период полувыведения препарата - около 30 часов. Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. 90 % уровень равновесной концентрации достигается на 4-5-й день лечения препаратом при введении его 1 раз в сутки. Связывание с белками плазмы - 11-12 %. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости, в органы и ткани организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны его уровню в плазме крови.

У больных грибковым менингитом содержимое флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % от его уровня в плазме. В роговом слое, эпидермисе, дерме, потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается и долго сохраняется в роговом слое. Флуконазол выводится преимущественно почками; приблизительно 80 % введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина.

#### **Фармацевтические характеристики.**

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная жидкость.

*Несовместимость.* Хотя случаи неспецифичной несовместимости препарата с другими средствами не описаны, смешивать его с другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

*Срок годности.* 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

**Упаковка.** По 50 мл, 100 мл во флаконе, по 1 флакону в пачке из картона. По 50 мл, 100 мл, 200 мл во флаконах.

**Условия отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ООО "Юрия-Фарм".

**Местонахождение.** Украина, 03680, г. Киев, ул. Н.Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08.