

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФЛУКАНОЛ-SEEM

Торговое название препарата: Флуконазол - SEEM

Действующее вещество (МНН): флуконазол

Лекарственная форма: капсулы для приема внутрь

Состав:

Каждая капсула содержит:

активное вещество: флуконазол - 50 или 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза безводная, тальк очищенный, магния стеарат, кремний оксид коллоидный.

Описание:

Капсулы 50 мг: оранжевые/белый твердые желатиновые капсулы размера «2», содержащие белый порошок.

Капсулы 150 мг: белые/розовые твердые желатиновые капсулы размера «2», содержащие белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Флуконазол относится к противогрибковым препаратам класса триазольных соединений, селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол является эффективным в лечении оппортунистических микозов, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*

Активность флуконазола была также показана при эндемичных микозах, в частности при инфекциях, вызванных *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum*.

Флуконазол высокоспецифически действует на цитохром P450 зависимые ферменты грибов.

Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность 90%. Максимальная концентрация (C_{max}) после приема внутрь, натошак 150 мг составляет 90% от содержания в плазме при внутривенном (в/в) введении в дозе 2,5-3,5 мг/л. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5-1,5 ч после приема, период полувыведения ($T_{1/2}$) флуконазола составляет около 30 ч. Концентрации в плазме находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы. 90% уровень равновесной концентрации (C_{ss}) достигается к 4-5 дню лечения препаратом (при приеме 1 раз/сут).

Введение в первый день ударной дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь уровня, соответствующего 90% (C_{ss}), ко второму дню. Очевидный объем распределения (V_d) приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы - 11 -12%.

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны его уровням в плазме. У больных грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% от уровня его в плазме.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные.

Флуконазол выводится в основном почками; при этом примерно 80% введенной дозы выводится в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина (КК). Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

Показания к применению

- *криптококкоз, включая криптококковый менингит и другие локализации данной инфекции* (в т.ч. легкие, кожа), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммуносупрессии (в т.ч. у больных СПИДом, при трансплантации органов); препарат можно использовать для профилактики криптококковой инфекции у больных СПИДом;
- *генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции* (в т.ч. инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей). Лечение можно проводить у больных со злокачественными новообразованиями, больных отделений интенсивной терапии, больных, получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза;
- *кандидоз слизистых оболочек*, в т.ч. полости рта и глотки (включая атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов), пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом;
- *генитальный кандидоз*: лечение вагинального кандидоза (острый и хронический рецидивирующий), профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
- *профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями*, которые предрасположены к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;
- *микозы колен*, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикозы и кандидоз кожи;
- *глубокие эндемические микозы*, включая кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

Способ применения и дозы

Капсулы принимают внутрь, не разжевывая, запивая водой или любой другой жидкостью.

Взрослым при криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день назначают 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 раз/сут. Длительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием; при криптококковом менингите терапию обычно продолжают, по крайней мере 6-8 недель.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение длительного времени.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза составляет в среднем 400 мг в первые сутки, а затем по 200 мг/сут. При недостаточной клинической эффективности доза может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

При орофарингеальном кандидозе препарат назначают в среднем по 50-100 мг 1 раз/сут; продолжительность терапии -7-14 дней. При необходимости у больных с выраженным снижением иммунитета лечение может быть более длительным.

При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат назначают в средней дозе 150 мг 1 раз/сут в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

При других локализациях кандидоза (за исключением генитального кандидоза), например, *эзофагите, иезивазывном бронхолегочном поражении, кандидарии, кандидозе кожи и слизистых оболочек*, эффективная доза составляет в среднем 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней.

Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии флуконазол может быть назначен по 150 мг 1 раз/нед.

При вагинальном кандидозе флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг 1 раз/мес. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение.

При баланите, вызванном *Candida spp.*, флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь. *Для профилактики кандидоза* рекомендуемая доза флуконазола составляет 50-400 мг 1 раз/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например, у больных с ожидаемой выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При микозах кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и кандидозах кожи рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз/нед. или 50 мг 1 раз/сут. Длительность терапии в обычных случаях составляет 2-4 нед., однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 нед.).

При отрубевидном лишае рекомендуемая доза составляет 300 мг 1 раз/нед. в течение 2 недель; некоторым больным требуется третья доза 300 мг/нед., в то время как в части случаев оказывается достаточным однократный прием препарата в дозе 300-400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг 1 раз/сут в течение 2-4 нед.

При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз/нед. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3-6 мес и 6-12 мес соответственно.

При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2 лет. Длительность терапии определяется индивидуально и составляет при кокцидиоидомикозе 11-24 мес, при паракокцидиоидомикозе - 2-17 мес, при споротрихозе - 1-16 мес, при гистоплазмозе - 3-17 мес.

У детей, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, превышающей таковую у взрослых. Флуконазол-SEEM применяют ежедневно 1 раз/сут.

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

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

Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат назначают по 3-12

мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении.

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых) в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

У пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек препарат применяют в соответствии с обычным режимом дозирования.

У пациентов с нарушениями функции почек при однократном приеме изменение дозы препарата не требуется. При многократном применении препарата при КК более 50 мл/мин препарат назначают в средней дозе. При КК от 11 до 50 мл/мин следует сначала назначить ударную дозу от 50 мг до 400 мг, затем - дозу, составляющую 50% от рекомендуемой. Пациентам, у которых регулярно проводится диализ, назначают одну дозу препарата после каждого сеанса гемодиализа.

Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: изменения вкуса, рвота, тошнота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, редко - нарушение функции печени (желтуха, гепатит, гепатонекроз, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатминотрансферазы, щелочной фосфатазы).

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

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала QT-мерцание, трепетание желудочков.

Аллергические реакции: кожная сыпь, редко-злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактикоидные реакции.

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

Противопоказания

- одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) или астемизода и других препаратов, удлиняющих интервал QT.

- повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям.

- детский возраст до 1 года.

- беременность, период лактации.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность, одновременный прием потенциально гепатотоксических лекарственных средств, алкоголизм, проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии).

Лекарственные взаимодействия

При применении флуконазола с варфарином отмечалось увеличение протромбинового времени на 12%. В связи с этим рекомендуется контролировать протромбиновое время у пациентов, получающих препарат в сочетании с кумариновыми антикоагулянтами. При одновременном применении флуконазол увеличивает $T_{1/2}$ пероральных гипогликемических препаратов - производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Совместное назначение флуконазола и пероральных гипогликемических препаратов допускается, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии. Одновременное применение флуконазола и

фенитоина может сопровождаться повышением концентрации фенитоина в клинически значимой степени. Поэтому при необходимости сочетанного применения этих препаратов необходимо мониторирование концентрации фенитоина с коррекцией его дозы с целью обеспечения терапевтической концентрации в плазме крови.

Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению площади под кривой «концентрация - время» (AUC) на 25% и укорочению $T_{1/2}$ флуконазола из плазмы на 20%. Поэтому у пациентов, получающих одновременно рифампицин, дозу флуконазола рекомендуется увеличить. Рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, т.к. при применении флуконазола и циклоспорина у пациентов с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина в плазме крови.

Пациенты, получающие теофиллин в высоких дозах, или у которых имеется вероятность развития теофиллиновой интоксикации, должны находиться под наблюдением с целью раннего выявления симптомов передозировки теофиллина, т.к. одновременный прием флуконазола приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы.

При одновременном применении флуконазола и терфенадина или цизаприда описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (аритмии типа "пируэт").

Имеются сообщения о взаимодействии флуконазола и рифабутина, сопровождающемся повышением сывороточных уровней последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. Необходимо тщательно наблюдать больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол.

При одновременном применении флуконазола и зидовудина отмечается повышение концентрации зидовудина в плазме, которое вызвано снижением превращения последнего в его метаболит.

При одновременном применении флуконазола с мидазоламом повышается риск психомоторных эффектов, с такролимусом - повышается риск нефротоксичности.

Особые указания

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола, и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить. Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у больных с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы.

У больных с нарушениями функции почек при однократном применении препарата коррекция дозы не требуется. При повторном применении ориентируются на КК. Если КК более 50 мл/мин коррекции дозы не требуется, при КК от 11 до 20 мл/мин принимают 33% обычной дозы с интервалом 72 часа. При КК от 21 до 40 мл/мин принимают половину обычной дозы с интервалом 48 час. Больными, регулярно находящимися на диализе, одна доза принимается после каждого сеанса гемодиализа.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой

цитохрома Р450. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии, так как преждевременное его прекращение приводит к рецидивам.

Применение препарата у беременных

Нецелесообразно, за исключением тяжелых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемый эффект превышает возможный риск для плода. Флуконазол находится в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации не рекомендуется.

Передозировка

Описан случай появления галлюцинаций и параноидального поведения после приема 8,2 г препарата. Больной был госпитализирован и его состояние нормализовалось в течение 48 часов. В случае передозировки следует промыть желудок, обеспечить форсированный диурез и проводить симптоматическое лечение. После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация препарата в плазме уменьшается на 50%.

Форма выпуска

Капсулы 50 мг или 150 мг. 7 капсулы (50 мг) или 1 капсула (150 мг) или 4 капсулы (150 мг) в блистере.

1 блистер вместе с инструкцией по медицинскому применению упакован в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.
Хранить в защищенном от детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту (50 мг №7; 150 мг №4).

Без рецепта (150 мг №1)

Производитель

БКРС ФАРМА ПВТ. ЛТД.

Е-56, Г.Ф., Сектор-54,

Голф Коурс Роуд, Гургаон, Индия.

Упаковано

СП ООО “Samarkand England Eco – Medical”

Республика Узбекистан, 140163, г. Самарканд, пос. Фархад, 9.

Тел/Факс: +998662307700

Э-почта: info@seem.uz

www.seem.uz