

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ФЛУКОНАЗОЛ ЭЛЬФА**

**Регистрационный номер:** ЛСР-005810/09

**Торговое название:** Флуконазол Эльфа

**Международное непатентованное название:** флуконазол

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав**

1 флакон (100 мл) содержит:

**активное вещество:** флуконазол - 200 мг;

**вспомогательное вещество:** натрия хлорид - 900 мг; вода для инъекций - до 100 мл.

**Описание:** прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета

**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковое средство

**Код АТХ:** J02AC01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.** Флуконазол – синтетическое противогрибковое средство из группы триазолов. Обладает высокоспецифичным действием: ингибируя активность ферментов системы цитохрома Р450 клеток грибов, нарушает С-14 альфа-диметилирование ланостерола в эргостерол. В результате, увеличивается проницаемость клеточной мембраны, нарушается рост и репликация клеток грибов. Флуконазол, являясь высокоизбирательным ингибитором для ферментов системы цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает эти ферменты и процессы диметилирования в клетках млекопитающих и человека; в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 процессы окисления в микросомах печени. Не обладает антиадрогенной активностью.

Флуконазол активен против следующих микроорганизмов (в тестах *in vitro* и *in vivo*): *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.* (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), дерматомицет (*Epidermophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*), *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Schenckii*, *P.boydii*. Наибольшее клиническое значение имеет активность в отношении *Candida spp.*, дерматомицет, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*.

**Фармакокинетика.** После внутривенного введения флуконазол хорошо проникает практически во все ткани и жидкости организма. Концентрации препарата в почках, потовой жидкости, эпидермисе и дерме, суставной жидкости, слюне, мокроте, легких, перитонеальной жидкости, вагинальном секрете и тканях влагалища, грудном молоке аналогичны его уровням в плазме. У больных с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% соответствующих уровней в плазме.

Концентрации в плазме находятся в прямой пропорциональной зависимости от дозы. При введении в терапевтических дозах (200 мг/сут у взрослых) равновесные концентрации в сыворотке крови достигаются к 4-5 дню; при использовании в первый день терапии дозы, вдвое превышающей обычную суточную, равновесные концентрации устанавливаются ко

2-3 дню. Кажущийся объем распределения приближается к общему объему воды в организме. Степень связывания с белками крови флуконазола не превышает 11-12%. Флуконазол выводится в основном почками (80% - в неизменном виде, 11% - в виде метаболитов). Период полувыведения - длительный (30 часов). Клиренс флуконазола зависит от функционального состояния почек и прямо пропорционален клиренсу креатинина. После гемодиализа в течение 3 часов концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

### **Показания к применению**

*Криптококкоз:* криптококковый менингит, криптококковый сепсис, криптококковые инфекции легких и кожи.

*Генерализованный кандидоз:* кандидемия, диссеминированный кандидоз с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхательной системы, глаз, органов мочевыводящей и половой систем.

*Кандидоз слизистых оболочек:* полости рта, носоглотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия.

*Вагинальный кандидоз* (острый или в хронической рецидивирующей форме).

*Глубокие эндемические микозы* (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, споротрихоз) у больных с нормальным иммунитетом.

*Профилактика грибковых инфекций* у больных со злокачественными новообразованиями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к Флуконазолу и другим препаратам из группы азолов; беременность; кормление грудью. Противопоказан одновременный прием Флуконазола с терфенадином, цизапридом или астемизолом (на фоне постоянного приема Флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше).

**С осторожностью:** печеночная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, одновременный прием терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии), беременность.

### **Особенности медицинского применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания**

Применение флуконазола в период беременности показано только при тяжелых генерализованных и потенциально опасных для жизни грибковых инфекциях. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

*Особенности применения препарата детьми и взрослыми, имеющими хронические заболевания, описаны в разделе «Режим дозирования».*

### **Способ применения и дозы**

Флуконазол (раствор флуконазола 2 мг/мл) вводится путем внутривенной (в/в) инфузии, скорость инфузии – 200 мг (1 флакон) в час. Дозы и режимы дозирования зависят от нозологии.

## ***Взрослые***

Для лечения диссеминированного кандидоза, кандидозной пневмонии, хронического генерализованного (гранулематозного) кандидоза, кандидозного перитонита, кандидемии нагрузочная доза Флуконазола - 400 мг в первый день терапии, затем - по 200 мг 1 раз в сутки. При недостаточной клинической эффективности доза препарата может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Для терапии криптококкоза различной локализации нагрузочная доза Флуконазола в первый день терапии составляет 400 мг; в последующие дни 200 мг один раз в сутки, при недостаточной клинической эффективности - 400 мг один раз в сутки. Длительность терапии при криптококковом менингите составляет не менее 6-8 недель, до получения отрицательного культурального исследования спинномозговой жидкости. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД после завершения полного курса первичного лечения Флуконазол назначают в дозе 200 мг/сут в течение длительного периода времени.

При глубоких эндемических микозах: гистоплазмозе, кокцидиоидозе, споротрихозе нагрузочная доза Флуконазола в первый день терапии составляет 400 мг; в последующие дни 200 мг один раз в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11-24 мес при кокцидиомикозе; 2-17 мес при паракокцидиомикозе; 1-16 мес при споротрихозе; 3-17 мес при гистоплазмозе; учитывая необходимость длительного приема Флуконазола при данных инфекциях (до 2 лет), предпочтительна ступенчатая терапия.

Для профилактики кандидоза на фоне иммунодефицита, в т.ч. у пациентов, нуждающихся в трансплантации костного мозга, 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/мм<sup>3</sup> лечение продолжают еще в течение 7 суток.

При вагинальном кандидозе – 150 мг однократно. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4-12 мес, иногда может потребоваться более частое применение.

При других кандидозах слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза) – 50 – 100 мг 1 раз/сут в течение 14-30 дней.

## ***Дети в возрасте от 1 мес. до 12 лет***

У детей, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Препарат вводят в виде в/в инфузии 1 раз/сут, суточная доза не должна превышать 600 мг/сут.

Для лечения генерализованного кандидоза (кандидемия, диссеминированный кандидоз, хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз) нагрузочная доза в 1 день лечения составляет 12 мг/кг/сут, в последующие дни вводят из расчета 6 мг/кг/сут.

При криптококковой инфекции, в том числе криптококковом менингите, нагрузочная доза в 1 день лечения составляет 12 мг/кг/сут, в последующие дни вводят из расчета 6 мг/кг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта, доза может быть увеличена до 12 мг/кг/сут. Длительность терапии – 8-12 недель.

Больным с тяжелым орофарингеальным кандидозом, кандидозным эзофагитом и невозможностью приема пероральных форм Флуконазола вводят из расчета 6 мг/кг – в первый день терапии, в последующие дни 3 мг/кг/сутки. Длительность лечения при

орофарингеальном кандидозе – 2 недели; при кандидозном эзофагите – 3 недели, после купирования симптомов инфекции продолжают прием Флуконазола еще 2 недели.

Для профилактики грибковых поражений у детей, у которых риск развития инфекции связан с индуцированной нейтропенией (пациенты, подвергающиеся трансплантации костного мозга, на фоне лечения цитостатиками и лучевой терапии злокачественных новообразований) дозы Флуконазола составляют 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения нейтропении. Обязателен контроль картины периферической крови.

### ***Новорожденные в возрасте до 4 недель***

Флуконазол применяют в тех же дозах, что и у детей более старшего возраста, но увеличивают интервал между введением препарата: в возрасте от 0 до 2 недель жизни вводят каждые 72 часа, со 2 по 4 неделю жизни - каждые 48 часов.

### ***Пациенты пожилого возраста***

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) необходима коррекция дозы препарата в соответствии с показателями клиренса креатинина (см. таблицу).

### ***Применение Флуконазола при нарушении функции почек***

При курсовом лечении первая (ударная) доза составляет от 50 до 400 мг; у детей – расчет производится на кг массы тела. Затем дозу препарата или частоту введения (междозовый интервал) необходимо изменить в зависимости от клиренса креатинина, а именно (см. таблицу):

Клиренс креатинина, мл/мин	Дозировка
> 50	Доза препарата не изменяется
11 - 50	каждые 48 часов обычная суточная доза или каждые 24 часа половина обычной суточной дозы
При регулярно проводимом гемодиализе	обычная суточная доза после каждой процедуры

*Не следует использовать раствор Флуконазола как инфузионную среду для введения других лекарственных препаратов.*

### **Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата**

Флуконазол обычно хорошо переносится. Отмечено, что частота побочных лекарственных реакций достоверно выше в популяции больных СПИДом.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, судороги.

*Со стороны пищеварительной системы:* изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, нарушение функции печени (повышение активности щелочной фосфатазы, билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, в том числе с летальным исходом).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* увеличение продолжительности интервала Q-T, мерцание/трепетание желудочков.

*Со стороны органов кроветворения:* тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

*Со стороны мочевыделительной системы:* почечная недостаточность.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактические реакции.

*Прочие:* нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

### **Симптомы передозировки**

Преходящие нарушения психики - галлюцинации, психотические реакции (параноидальное поведение); неврологические нарушения - птоз, слезотечение, гиперсаливация, судороги, самопроизвольное мочеиспускание, диспноэ.

*Меры по оказанию помощи при передозировке:* при передозировке показан гемодиализ; за 3 часовую процедуру гемодиализа удается снизить сывороточные концентрации флуконазола на 50 %.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Флуконазол потенцирует эффект *кумариновых антикоагулянтов*, возможно увеличение протромбинового времени. Способствует пролонгированию протромбинового времени у больных, получающих *варфарин*. Назначая флуконазол в сочетании с антикоагулянтами, необходимо осуществлять контроль протромбинового индекса.

При одновременном приеме с флуконазолом увеличивается концентрация производных *сульфонилмочевины* - хлорпроаида, глибенклаида, глипизида и толбутамида, что потенцирует риск развития неконтролируемой гипогликемии. Следует периодически контролировать уровень гликемии и, если необходимо, производить коррекцию дозы гипогликемических средств (опасность развития гипогликемии!).

*Тиазидные диуретики:* возможно повышение уровня флуконазола в плазме.

*Фенитоин:* одновременный прием с флуконазолом приводит к повышению концентрации фенитоина в плазме в клинически значимой степени (при применении необходимо мониторинг концентрации фенитоина в плазме).

*Рифампицин* уменьшает следующие фармакокинетические параметры флуконазола: T<sub>1/2</sub> на 20 % и AUC - на 25 %. Более быстрое выведение флуконазола из плазмы крови (на 20 %) требует увеличения его дозы.

*Циклоспорин:* при одновременном приеме с флуконазолом возможно увеличение концентрации циклоспорина, что требует мониторинга его концентрации и коррекции дозы.

*Теофиллин:* при одновременном приеме с флуконазолом возможно увеличение концентрации теофиллина в крови за счет увеличения его периода полувыведения (риск развития интоксикации). Необходим динамический клинический контроль за концентрацией теофиллина с возможной коррекцией дозы.

*Терфенадин и цизаприд:* при одновременном приеме с флуконазолом возможен рост их концентраций в плазме, что сопровождается удлинением интервала Q-T и потенцирует риск возникновения желудочковых аритмий, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии (*torsade de pointe*).

*Зидовудин:* при одновременном приеме с флуконазолом возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме.

*Рифабутин:* при одновременном приеме с флуконазолом возможно повышение уровня рифабутина в плазме, в ряде случаев - развитие увеита.

*Астемизол:* одновременный прием астемизола и флуконазола, лекарственных препаратов, в метаболизме которых участвуют ферменты системы цитохрома P450, может сопровождаться повышением их концентраций в плазме.

*Такролимус:* при одновременном приеме с флуконазолом повышается риск развития нефротоксичности.

При одновременном приеме флуконазол увеличивает концентрацию в плазме *бензодиазепинов короткого действия*, что в ряде случаев требует коррекции их доз.

Раствор флуконазола для внутривенного введения совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5-10 % раствором декстрозы, раствором Рингера, раствором калия хлорида в глюкозе, раствором Хартмана.

### **Меры предосторожности при применении**

Лечение необходимо продолжать до клинической, а у больных с иммунодефицитом – также и гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функции почек и печени. При возникновении выраженных нарушений функции почек и печени следует прекратить прием препарата. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо, симптомы исчезают после прекращения терапии. При возникновении кожных высыпаний у больных с иммунодепрессией необходимо тщательное наблюдение, и в случае прогрессирования кожной реакции лечение следует прекратить (опасность развития синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла). Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда. Рекомендуется осуществлять динамический контроль концентраций циклоспорина в крови у пациентов после трансплантации органов, одновременно получающих флуконазол, т.к. прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина, что может вести к токсическим эффектам.

Прием некоторых азолов, включая флуконазол, может сопровождаться удлинением интервала Q-T, поэтому назначение флуконазола пациентам с риском развития аритмий, особенно тяжелым больным, имеющим органическое поражение миокарда и проводящих путей сердца, нарушения электролитного баланса и/или принимающим поддерживающую кардиотропную терапию, должно быть строго обоснованным и проводиться под тщательным врачебным наблюдением и мониторингом электрокардиограммы.

Парентеральная терапия флуконазолом у недоношенных новорожденных должна проводиться под тщательным врачебным контролем.

Учитывая нарушение функции почек у пожилых (>65 лет) больных, при выборе дозы и режима введения рекомендуется учитывать биохимические тесты, характеризующие функцию почек, а также проводить их динамический мониторинг.

*В виду вероятной фармакологической несовместимости не добавлять и не смешивать раствор флуконазола с другими лекарственными средствами!*

*При назначении больному нескольких лекарственных средств, вводимых в/в, следует соблюдать очередность введений, или вводить флуконазол через отдельные внутривенный катетер или систему для в/в инфузий.*

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Сведений о возможном влиянии на способность управлять транспортными средствами и механизмами не имеется.

### **Форма выпуска**

Раствор для инфузий 2 мг/мл. По 100 мл препарата во флаконе из полиэтилена. На флакон наклеивают этикетку. Каждый флакон, упакованный в пакет из прозрачного полипропилена, помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С. Не замораживать. Защищать от воздействия света при извлечении из оригинальной картонной упаковки.

Нельзя использовать при помутнении, протекании флакона, содержании видимых твердых частиц в растворе. Хранить в местах, недоступных для детей.

**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту.

**Производитель**

Эльфа Лабораториз, Индия,

205, Химленд Хаус, Коммерческий комплекс, Карампура, Нью-Дели — 110015.

Адрес места производства: Индия, участки №936, 937 и 939, д. Кишан-пур, Джамалпур, Бхагванпур, окр. Харидвар, Уттаракханд.

**Адрес и телефон уполномоченной организации (для направления претензий потребителей и рекламаций):**

АО «Научно-производственный центр «Эльфа», Россия

РФ, 115088, г.Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2

Тел./ факс: +7(495) 785-51-30