

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

### ФЛЮКОСТАТ®

**Регистрационный номер и дата:** P N001361/01 от 31.03.08

**Торговое название препарата:** Флюкостат®

**МНН:** флуконазол

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:** 1 капсула содержит:

*Активное вещество:* флуконазола 50 мг или 150 мг

*Вспомогательные вещества* – лактоза (сахар молочный), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Состав капсулы:

*капсула 50 мг* – Корпус и крышечка: титана диоксид (E171), краситель Железа оксид красный (E172), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, кислота уксусная, желатин.

*капсула 150 мг* – Корпус и крышечка: титана диоксид (E171), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, кислота уксусная, желатин.

**Описание:** дозировка 50 мг: непрозрачные капсулы № 2, корпус светло-розового цвета, крышечка розовато-коричневого цвета; дозировка 150 мг: непрозрачные капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковое средство

**Код АТХ [J02AC01]**

### Фармакологические свойства

*Фармакодинамика:*

Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Препарат эффективен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp.*, *Styptococcus neoformans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.* Показана также активность флуконазола на моделях эндемичных микозов, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

*Фармакокинетика:*

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность – 90%. Максимальная концентрация после приема внутрь, натошак 150 мг составляет 90% от содержания в плазме при внутривенном 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 флуконазола составляет около 30 ч. Концентрации в плазме находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы. 90% уровень равновесной концентрации достигается к 4-5 дню лечения препаратом (при приеме 1 раз/сут).

Введение ударной дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь уровень, соответствующий 90% равновесной концентрации, ко второму дню. Очевидный объем распределения 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; примерно 80% введенной дозы выводится в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. 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 СПИД, при трансплантации органов); препарат может использоваться для профилактики криптококковой инфекции у больных СПИДом;
- *генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций* (инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей). Лечение может проводиться у больных со злокачественными новообразованиями, больных отделений интенсивной терапии, больных, проходящих курс цитостатической или иммуносупрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза;
- *кандидоз слизистых оболочек*, в т.ч. полости рта и глотки (в т.ч. атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов), пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, кандидозы кожи; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;
- *генитальный кандидоз*: лечение вагинального кандидоза, профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза, кандидозный баланит;
- *профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями*, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии;
- *микозы кожи*, включая микозы стоп, тела, паховой области; отрубевидный лишай, онихомикоз; кандидоз кожи;
- *глубокие эндемические микозы*, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

## Противопоказания

- одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) или астемизола и других препаратов, удлиняющих интервал Q-T.
- повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям.
- детский возраст (до 3-х лет).
- период лактации.

### *С осторожностью*

Печеночная и/или почечная недостаточность, одновременный прием потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, алкоголизм, проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии).

### *Беременность и лактация*

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.

## Способ применения и дозы

Внутрь.

**Взрослым** при *криптококковом менингите и криптококковых инфекциях других локализаций* в первый день обычно назначают 400 мг (8 капсул по 50 мг), а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 раз/сут. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим ис-

следованием; при криптококковом менингите его обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель.

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

При *орофарингеальном кандидозе* препарат обычно назначают по 50-100 мг 1 раз/сут; продолжительность лечения – 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*, флуконазол обычно назначают по 50 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 при эзофагите, неинвазивном бронхолегочном поражении, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек и т.д., эффективная доза обычно составляет 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных со СПИД после завершения полного курса первичной терапии препарат может быть назначен по 150 мг 1 раз в неделю.

При *вагинальном кандидозе* флуконазол принимают:

Формы заболевания	Способ применения и дозы
При впервые выявленном вагинальном кандидозе	однократно в дозе 150 мг
При вагинальном кандидозе с редкими обострениями или слабо, или умеренно выраженной симптоматикой	
При тяжелом течении вагинального кандидоза (с выраженной симптоматикой)	по 150 мг 1 раз в сутки с интервалом 72 часа (на 1 и 4 дни терапии)
При вагинальном кандидозе с частыми рецидивами (4 и более раз в год)	для лечения обострения: по 150 мг 1 раз в сутки с интервалом 72 часа (на 1, 4 и 7 дни терапии)
	для снижения частоты рецидивов: 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев

Некоторым больным может потребоваться более частое применение.

При *балантите, вызванном Candida*, 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  $1000/\text{мм}^3$  лечение продолжают еще в течение 7 суток.

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

При *отрубевидном лишае* – 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед, некоторым больным требуется третья доза 300 мг в нед, в то время как в части случаев оказывается достаточ-

ным однократного приема 300-400 мг; альтернативной схемой лечения является применение по 50 мг 1 раз в день в течение 2-4 нед.

При *онихомикозе* рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. 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 определяют индивидуально; она может составлять 11-24 мес при кокцидиомикозе; 2-17 мес при паракокцидиомикозе; 1-16 мес при споротрихозе и 3-17 мес при гистоплазмозе.

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, которая бы превышала таковую у взрослых. Препарат 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 или 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, максимальная суточная доза не более 600 мг.

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 больных пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Применение препарата у больных с нарушениями функции почек.

При однократном приеме изменение дозы не требуется. При многократном назначении препарата при клиренсе креатинина (КК) более 50 мл/мин применяется обычная доза препарата, при КК от 11 до 50 мл/мин следует сначала ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, затем применяется доза, равная 50% рекомендуемой. Больным, регулярно находящимся на диализе, одна доза препарата применяется после каждого сеанса гемодиализа.

#### **Побочное действие**

*Со стороны пищеварительной системы:* изменения вкуса, рвота, тошнота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, редко – нарушение функции печени (желтуха, гепатит, гепатонекроз, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, 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 Q-T; 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, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

#### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы:* галлюцинации, параноидальное поведение.

*Лечение:* симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50%.

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

При применении флуконазола с варфарином увеличивается протромбиновое время (в среднем на 12%). В связи с этим рекомендуется тщательно следить за показателями протромбинового времени у больных, получающих препарат в сочетании с кумариновыми антикоагулянтами.

Флуконазол увеличивает период полувыведения из плазмы пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). Совместное применение Флуконазола и пероральных гипогликемических средств допускается, однако врач должен иметь в виду возможность развития гипогликемии.

Одновременное применение флуконазола и фенитоина может привести к возрастанию концентрации фенитоина в плазме до клинически значимой степени. Поэтому при необходимости совместного применения этих препаратов нужно мониторировать концентрации фенитоина с коррекцией его дозы с целью поддержания уровня препарата в пределах терапевтического интервала.

Комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC на 25% и укорочению периода полувыведения флуконазола из плазмы на 20%. Поэтому больным, получающим одновременно рифампицин, дозу флуконазола целесообразно увеличить.

Рекомендуется осуществлять контроль за концентрацией циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у больных с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме.

Больные, которые получают высокие дозы теофиллина или у которых имеется вероятность развития теофиллиновой интоксикации, должны находиться под наблюдением с целью раннего выявления симптомов передозировки теофиллина, так как 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 (torsades de points).

Одновременное применение флуконазола и гидрохлортиазида может привести к возрастанию концентрации флуконазола в плазме на 40%.

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

У больных, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина, наблюдается увеличение концентрации зидовудина, которое вызвано снижением превращения последнего в его метаболит.

При одновременном применении 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.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

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

**Форма выпуска**

Капсулы 50 мг и 150 мг.

7 капсул по 50 мг или 1, 2 капсулы по 150 мг в контурной ячейковой упаковке.

1 контурная упаковка с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

При температуре от 15 °С до 25 °С. В недоступном для детей месте.

**Срок годности**

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

**Условия отпуска из аптек**

Без рецепта

**Наименование и адрес изготовителя/организация, принимающая претензии:**

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», 305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18.

Тел/факс: (4712) 34-03-13, [www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)