**«УТВЕРЖДЕНО»**
**ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации» лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»**
**Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан**
**«10» 10 2019 г № 21**

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФЛУКОНАЛ

**Торговое название препарата:** Флуконал
**Действующее вещество (МНН):** флуконазол
**Лекарственная форма:** капсулы
**Состав:**
*активное вещество:* флуконазол - 150 мг;
*вспомогательные вещества:* сахар молочный, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, крахмал картофельный, натрия крахмал гликолят.
**Описание:** твердые желатиновые капсулы, прозрачные с одной стороны, красные с другой №1. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.
**Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковое средство.
**Код АТХ:** J02AC01

**Фармакологические свойства**
Противогрибковый препарат, производное триазола. Механизм действия связан с выраженным ингибированием цитохром Р450-зависимого фермента 14α-деметилазы грибковой клетки и вследствие этого подавлением синтеза основного компонента клеточной стенки гриба – эргостерола. Высокоактивен в отношении *Candida spp., Microsporum spp., Trichoptyton spp., Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum.*
***Фармакокинетика***
После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность 90%. Максимальная концентрация ($C_{max}$) после приема внутрь, натощак 150 мг составляет 90% от содержания в плазме.
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 (Css) 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% (Css), ко второму дню. Очевидный объем распределения (Vd) 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 неизмененном 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 кожи*, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикозы и кандидоз кожи.

**Способ применения и дозы**

Суточная доза Флуконал зависит от природы и тяжести грибковой инфекции. Однократной пероральной дозы бывает достаточно в большинстве случаев для излечения вагинального кандидоза. Лечение других форм заболевания требует многократного применения препарата вплоть до клинически и лабораторного подтвержденного исчезновения активной стадии грибковой инфекции.

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.

*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 кандидоз*е 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 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, *эзофагите, неинвазивном бронхолегочном поражении, кандидурии, 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.

*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. Флуконалприменяют 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 Q-T; мерцание, трепетание желудочков.

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

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

**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 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)

*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.

**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, сопровождающимся 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. Больным, регулярно находящимся 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.

**Передозировка**

В случае передозировки следует промыть желудок, обеспечить форсированный диурез и проводить симптоматическое лечение.

**Форма выпуска**

По 3 капсулы с дозировкой 150 мг в контурные ячейковые упаковки из ПВХ/алюминиевой фольги.

Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку (пенал) из картона коробочного.

**Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек.**

По рецепту.

**Производитель**

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

СП ООО «NOVA PHARM»

Республика Узбекистан, Сурхандарьинская область, г.Термез, ул. Суфи Оллоёр, 10 поворот №2.