

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата **ФЛУКОНАЗОЛ**

Регистрационный номер: ЛС-001728

Торговое наименование: Флуконазол

Международное непатентованное наименование: Флуконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Действующее вещество: флуконазол – 50,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат (сахар молочный) – 81,72 мг, крахмал желатинатизированный – 26,52 мг, гемиглюкозид копролид – 0,16 мг, магния стеарат – 1,44 мг, натрия лаурилсульфат – 0,16 мг.

Состав капсул: краситель пищевой – 0,0153 %, краситель хинолиновый желтый – 0,0134 %, титана диоксид – 2,0000 %, желатин – до 100 %;

крышечка капсулы: краситель азурин – 0,843 %, краситель бриллиантовый черный – 0,0192 %, краситель пищевой – 0,0336 %, краситель синий патентованный – 0,0088 %, краситель хинолиновый желтый – 0,1912 %, титана диоксид – 0,8000 %, желатин – до 100 %;

Добаивающее вещество: флуконазол – 150,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат (сахар молочный) – 58,49 мг, крахмал желатинатизированный – 18,98 мг, крахмал копролид – 0,23 мг; магния стеарат – 2,07 мг, натрия лаурилсульфат – 0,23 мг.

Состав капсул 150 мг:

корпус капсулы: титана диоксид – 2,0 %, краситель железа оксид желтый – 0,1 %, желатин – до 100 %;

крышечка капсулы: титана диоксид – 2,0 %, краситель железа оксид желтый – 0,1 %, желатин – до 100 %;

Описания

Капсулы твердые желатиновые № 2.

Капсулы 50 мг – корпус капсулы светло-коричневого, с розовым оттенком цвета, крышка капсулы коричневато-красного цвета, непрозрачные.

Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета. Допускается утолщение содержимого капсулы из-за пленки, распадающейся при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, триразольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол проявлял активность *in vitro* и в клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов:

• *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микробиорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitaniae*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Проверено действие на активность препарата противопаразитических кандидозов, в том числе вызываемых *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptosporidium spp.* (включая внутриклеточные инфекции), *Mycobacterium spp.* и *Typhlopsrobus spp.* Установлена также активность препарата противопаразитических кандидозов у животных, включая инфекции, вызванные *Leishmania spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Trichosoma immitis* (включая внутриклеточные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитокрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинического значения влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиваться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (например, 14-деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующим фермент-митицер, приводят к видоизменению мишени и снижению affinity к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермент-митицеров, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Вторичный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства грибов, находящихся в типах транспортеров, участвующих в активном выведении субстратах препарата из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный поглотитель, кодируемый генами MDR (многостадийной лекарственной устойчивости), и суперсервис АТФ-связывающие касеты транспортеров, кодируемые генами CDR (генами резистентности гриба *Candida* с азольным антибиотиком).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно спровоцирована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для таблеток, у которых минимальная ингибиторная концентрация (MIC) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы препарата.

Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермент-митицера к ингибитору водолествию флуконазолу.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, включая концентрацию в плазме крови (и общую биодоступность) превышают 90 % от таковых при внутривенном введении.

Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и времени максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч. % разнотипных метаболитов в плазме крови в период приема препарата один раз в сутки.

Максимальная концентрация флуконазола в сыворотке при приеме капсул достигается через 4 часа.

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную синтетическую дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации за 2-4 ч. Объем распределения приблизительно равен объему воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрация флуконазола в сыворотке и плазме крови у пациентов с подавленным иммунитетом, включая плазму крови, у которых минимальная концентрация (MIC) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы препарата.

Флуконазол обладает высокой специфичностью для грибковых ферментов, зависящими от цитокрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинического значения влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно спровоцирована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для таблеток, у которых минимальная ингибиторная концентрация (MIC) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы препарата.

Флуконазол не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин с подавленным иммунитетом.

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

• Криптококковый менингит,

• Кокцидиомикоз,

• Инвазивный кандидоз,

• Слизистый кандидоз, в т.ч. орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидозу и хронического кожно-слизистого атрофического афтозного кандидоза полости рта (связанного с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местной лечения недостаточно.

• Бандингтонского кандидоза, острого или рецидивирующего, когда местная терапия не применяется.

• Бандингтонского баланита, когда местная терапия не применяется.

• Дерматомикоз, в т.ч. дерматомитов стоп, дерматомитов туловища, паховой дерматофитии, разноцветного лишая и кожных кандидозов, когда показано системное лечение.

Дерматомикоз ногтей (оникомикоз), когда лечение другими препаратами не применяется.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

• Ребенодиаграмма офтальмологическая,

• Ребенодиаграмма офтальмологическая и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива.

• Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год).

• Для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной трансплантиацией гемопатологических стволовых клеток.

Флуконазол показан для применения у детей, когда лечение других препаратов не применяется.

Флуконазол применяется для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой, для профилактики рецидивов кандидоза пищевода у пациентов с продолжительной трансплантиацией костного мозга.

Флуконазол применяется для лечения грибковых инфекций у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения кандидоза пищевода у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском рецидива.

Флуконазол применяется для лечения