ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
МИКОФЛЮКАН®
(Mycoflucan)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Микофлюкан®

Международное непатентованное название препарата: флуконазол.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

Каждая таблетка 50 мг содержит:
Активное вещество: флуконазол – 50 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кроскармеллоза натрия, повидон К30, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк очищенный.

Каждая таблетка 150 мг содержит:
Активное вещество: флуконазол – 150 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кроскармеллоза натрия, повидон К30, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк очищенный.

Описание

Таблетки 50 мг
Белые или почти белые, плоскоцилиндрические таблетки с фаской, с вдавлением «F» на одной стороне и «50» на другой стороне.
Таблетки 150 мг
Белые или почти белые, плоскоцилиндрические таблетки с фаской, с вдавлением «F150» на одной стороне и разделительной риской на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковый препарат.

Код АТХ: J02AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Представитель нового класса триазольных противогрибковых средств. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от цитохрома P_{450}. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.
Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P_{450} грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P_{450} окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиадрогенной активностью.
Активен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans*

и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в том числе при иммунодепрессии).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его уровни в плазме (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию (всасывание) препарата при приеме внутрь. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) после приема внутрь натощак 150 мг флуконазола – 0,5–1,5 ч и составляет 90% от концентрации в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5–3,5 мг/л.

Распределение

Концентрация в плазме находится в прямой зависимости от дозы. Около 90% равновесной концентрации препарата в плазме (Css) достигаются к 4–5 дню приема (при приеме 1 раз в сутки). Введение "ударной" дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрацию, соответствующую 90% Css, ко 2 дню. Хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. Хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при грибковом менингите концентрация в СМЖ составляет около 85% от таковой в плазме. В потовой жидкости, дерме и роговом слое (селективное накопление) достигаются высокие концентрации, превышающие сывороточные. При приеме в дозе 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения она составляла 5,8 мкг/л. После приема внутрь 150 мг 1 раз в нед. – на 7 день концентрация флуконазола в роговом слое кожи составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация в ногтях после 4-х месячного применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю: в здоровых ногтях – 4,05 мкг/г, в пораженных – 1,8 мкг/г. Через 6 мес. после завершения терапии, флуконазол по-прежнему определялся в ногтях.

Кажущийся объем распределения (V_d) приближается к общему содержанию воды в организме. Связь с белками плазмы низкая – 11–12%.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 30 ч. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Выводится, преимущественно, почками (80% – в неизмененном виде, 11% – в виде метаболитов). Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина.

Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между T1/2 и клиренсом креатинина (КК). После гемодиализа, в течение 3 ч, концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь, что позволяет легко переходить с одного вида приема на другой.

Показания к применению

– Системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus*, включая менингит, сепсис, инфекции легких и кожи, как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в том числе у больных СПИД,

реципиентов пересажанных органов); поддерживающая терапия в целях профилактики криптококковой инфекции у больных СПИД.
– Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз (с поражением глаз, эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхания, и мочеполовых органов). Лечение может проводиться у больных злокачественными новообразованиями и получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к их развитию – лечение и профилактика.
– Кандидоз слизистых оболочек: полости рта, глотки, пищевода, неинвазивные бронхо-легочные кандидозы, кандидурия, кожно-слизистый и хронический оральный атрофический кандидоз (связанный с ношением зубных протезов); профилактика рецидива оро-фарингеального кандидоза у больных СПИД;
– Генитальный кандидоз: вагинальный (острый и рецидивирующий). Профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (три и более эпизодов в год). Кандидозный баланит.
– Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД.
– Микозы кожи: стоп, тела, паховой области, онихомикоз, отрубевидный лишай, кожные кандидозные инфекции.
– Глубокие эндемические микозы (кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к компонентам препарата (в том числе к другим азольным противогрибковым лекарственным средствам); одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) или астемизола; период лактации.

С осторожностью
Детям до 3-х летнего возраста рекомендуется применение флуконазола в виде раствора для инфузий, сиропа, или порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, а не твердых лекарственных форм. 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.

Применение при беременности и в период лактации
Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза применения флуконазола для матери значительно превышает возможный риск для плода. Поскольку концентрация флуконазола в грудном молоке и в плазме одинакова, применять препарат в период лактации – противопоказано.

Способ применения и дозы
Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции.

Взрослым и детям старше 15 лет (массой тела более 50 кг):

- При *криптококковом менингите* и *криптококковых инфекциях других локализаций* в первый день обычно назначают 400 мг флуконазола, а затем продолжают лечение в дозе 200–400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием; при криптококковом менингите его обычно продолжают минимум 6-8 недель.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД, после завершения полного курса первичного лечения, терапию флуконазолом продолжают 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 в сутки. При недостаточной клинической эффективности доза флуконазола может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

- При *орофарингеальном кандидозе* флуконазол, обычно, назначают по 150 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 дней. При необходимости, у больных с выраженным снижением иммунитета, лечение может быть более длительным.

Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных со СПИД, после завершения полного курса первичной терапии, флуконазол может быть назначен по 150 мг 1 раз в неделю.

При *атрофическом кандидозе* полости рта, связанным 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 флуконазола составляет 150 мг/сут, при длительности лечения 14–30 дней.

- При *вагинальном кандидозе* флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат может быть использован в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 месяцев. Некоторым больным может потребоваться более частое применение флуконазола.

- При *баланите, вызванном Candida*, флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

- Для *профилактики кандидоза* рекомендуемая доза 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. Препарат назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более чем 1000 в $мм^3$ лечение продолжают еще в течение 7 суток.

- При *микозах кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи и кожи паховой области* 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* рекомендуемая доза составляет 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 недель. Некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как в части случаев оказывается достаточным однократного приема 300–400 мг.

Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг 1 раз/сут в течение 2-4 недель.

- При *онихомикозе* рекомендуемая доза флуконазола 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. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста.

- 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, то есть не более 400 мг в сутки. Препарат применяют ежедневно 1 раз/сут.

При *кандидозе пищевода* у детей флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3 мг/кг, в следующих средних дозах: в возрасте 3–6 лет (масса тела 15–20 кг) – 50 мг; в возрасте 7–9 лет (масса тела 21–29 кг) – 50-100 мг; в возрасте 10–12 лет (масса тела 30–40 кг) – 100–150 мг; в возрасте 12–15 лет (масса тела 40–50 кг) – 100-150 мг. Длительность терапии – не менее 3 недель и ещё в течение 2 недель после регрессии симптомов.

При *кандидозе слизистых оболочек* у детей флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3 мг/кг, в следующих средних дозах: в возрасте 3–6 лет (масса тела 15–20 кг) – в 1-й день 100–150 мг, далее – по 50 мг; в возрасте 7–9 лет (масса тела 21–29 кг) – в 1-й день 100–200 мг, далее – по 100 мг; в возрасте 10–12 лет (масса тела 30–40 кг) – в 1-й день 100–150 мг, далее – по 50–100 мг; в возрасте 12–15 лет (масса тела 30–40 кг) – в 1-й день 250–300 мг, далее – по 100–150 мг. Длительность терапии – не менее 3 недель.

При *генерализованном кандидозе и криптококковой инфекции (в том числе менингите)* у детей флуконазол назначается однократно в суточной дозе 6-12 мг/кг, в следующих средних дозах: в возрасте 3–6 лет (масса тела 15–20 кг) – 100–250 мг; в возрасте 7–9 лет (масса тела 21–29 кг) –100–300 мг; в возрасте 10–12 лет (масса тела 30–40 кг) – 200–350 мг; в возрасте 12–15 лет (масса тела 40–50 кг) – 250-400 мг. Длительность терапии – в течение 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в ликворе).

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*, флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3-12 мг/кг, в следующих средних дозах: в возрасте 3–6 лет (масса тела 15–20 кг) – 50–250 мг; в возрасте 7–9 лет (масса тела 21–29 кг) – 50–300 мг; в возрасте 10–12 лет (масса тела 30–40 кг) – 100–350 мг; в возрасте 12–15 лет (масса тела 40–50 кг) – 100-400 мг. Длительность терапии – до устранения индуцированной нейтропении.

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

Применение у пожилых людей. *При отсутствии нарушений функции почек* следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. *Больным с почечной недостаточностью* (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Применение препарата у больных с нарушениями функции почек.
Флуконазол выводится, в основном, с мочой в неизменном виде. При однократном его приеме изменение дозы не требуется. При повторном назначении препарата больным с нарушенной функцией почек следует сначала ввести ударную дозу от 50 до 400 мг; при КК > 40 мл/мин флуконазол применяется один раз в сутки в обычной дозе. При КК=21-40 мл/мин – с интервалом 48 часов (1 раз в 2-е суток) или один раз в сутки в половине обычной суточной дозы; при КК=10-20 мл/мин – с интервалом 72 часа (1 раз в 3-е суток) или один раз в сутки в суточной дозе, равной одной трети расчетной.
Больным, регулярно находящимся на диализе, одна доза препарата применяется после каждого сеанса гемодиализа.

Побочное действие
Микофлюкан, как правило, хорошо переносится.
Аллергические реакции: кожная сыпь, редко – мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в том числе ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи).
Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, редко – судороги.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, рвота, редко - нарушение функции печени (желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), в том числе с летальным исходом.
Со стороны органов кроветворения: редко - лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала Q-T, мерцание/трепетание желудочков.
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 флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Антикоагулянты. Флуконазол увеличивает протромбиновое время кумариновых антикоагулянтов (например, варфарина) в среднем на 12%, поэтому необходим тщательный контроль протромбинового времени у больных, получающих флуконазол и кумариновые антикоагулянты.
Сульфонилмочевинные препараты. При одновременном приеме флуконазола и оральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) период полувыведения последних удлиняется, что может привести к развитию гипогликемии. Следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, при необходимости, производить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных средств.
Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%, но это не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики.

Фенитоин. Одновременный прием флуконазола и фенитоина сопровождается повышением концентрации последнего в клинически значимой степени. Поэтому необходимо мониторирование уровня фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке.
Оральные контрацептивы. Многократное применение флуконазола (в дозах 50-200 мг) не оказывает влияния на эффективность комбинированного противозачаточного средства.
Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к снижению AUC на 25% и длительности периода полувыведения флуконазола на 20%. Необходимо дозу флуконазола увеличивать при их одновременном назначении.
Циклоспорин. При лечении флуконазолом рекомендуется мониторировать концентрацию циклоспорина в крови.
Теофиллин. Флуконазол удлиняет период полувыведения теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы).
Терфенадин. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином необходимо проводить под тщательным контролем врача.
Цизаприд. При одновременном приеме флуконазола и цизаприда – нежелательные реакции со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*).
Рифабутин. Описаны случаи увеита.
Такролимус. Повышает концентрацию такролимуса, в связи с чем, возрастает риск нефротоксического действия.
Зидовудин. У больных, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина наблюдается увеличение концентрации зидовудина, которое вызвано снижением превращения последнего в его главный метаболит, поэтому следует ожидать увеличения побочных эффектов зидовудина.
Мидазолам. Повышает концентрацию мидозалама, в связи с чем повышается риск развития психомоторных эффектов (наиболее выражено при применении флуконазола внутрь, чем внутривенно).

Особые указания

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.
Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция противогрибковой терапии.
В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функцию почек и печени. Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда. При возникновении нарушений функции почек и печени следует прекратить прием препарата.
В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени. 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 ин-

фекцией 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.
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.
Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P_{450}.
Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами
Опыт применения флуконазола свидетельствует о том, что ухудшение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с препаратом, маловероятно.

Форма выпуска
Таблетки, 50 мг и 150 мг. По 1 таблетке (150 мг) или по 7 таблеток (50 мг) в ПВХ/алюминиевом блистере. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению упакованы в пачку картонную.

Условия хранения
В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
3 года.
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
Отпускаются из аптек без рецепта врача

Производитель:
г. Хайдерабад, Андхра Прадеш, Индия.
"Д-р Редди'с Лабораторис Лтд."

Претензии потребителей направлять по адресу:
Представительство фирмы "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд":
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1
тел: (495) 795-39-39, 783-29-01
факс: (495) 795-39-08

И.о. Директора ИДКЛС А.Н. Васильев

Руководитель медицинского отдела Е.Ю. Пышакова
(на основании доверенности от 05.05.2008 г.)