

**"MA'QULLANGAN"
O'zbekiston Respublikasi
Sog'liqni saqlash vazirligi buzuridagi
Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish
agentligining "Dori vositalari, tibbiy buyumlar
va tibbiy texnika ekspertizasi
va standartlashtirish davlat
markazi" DUK
"16" 08 2022 y. N16**

**ТИББИЁТДА ҚЎЛЛанилишига доир йўриқнома
ФЛУКОНАЗОЛ**

Препаратнинг савдо номи: Флуконазол
Таъсир этувчи модда (ХПН): флуконазол
Дори шакли: капсулалар
Таркиби:
1 капсула куйидагиларни саклайди:
фаол модда: флуконазол – 150 мг;
ёрдамчи моддалар: лактоза моногидрати, этилцеллюлоза.
Таърифи: корпуси – сариқ, қопқоқчаси – сариқ, ўлчами – 1, оқдан пушти тусли оқ ранглигача бўлган гранулалар сакловчи каттик желатин капсулалар.
Фармакотерапевтик гуруҳи: замбуруғларга қарши препарат.
АТХ коди: J02AC01.

Фармакологик хусусиятлари
Флуконазол – триазол замбуруғларга қарши воситаларнинг янги синфининг вакили бўлиб, замбуруғ хужайрасида стеролларнинг синтезини кучли селектив ингибитори ҳисобланади. Таъсир механизми замбуруғларнинг хужайраларида 14-деметилаза ферментининг яқоқ ингибиция килиниши ва бунинг натижасида замбуруғ ва моғор хужайра деворининг асосий компоненти эргостеролнинг синтезини бостирилиши билан боғлиқ.
Blastomyces dermatitidis, Candida spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Epidermophyton spp., Histoplasma capsulatum, Microsporium spp., ва *Trichophyton spp.* чақирган, миқозларнинг кўзгатувчиларига нисбатан фаол. Узоқ вақт қўлланиши оқибатида флуконазол *Candida* spp. нинг баъзи штаммларига таъсир қилмайди.
Бошка азол замбуруғларга қарши препаратлар билан қарама-қарши чидамлилиқ кузатилади.

Микробиологик ўзаро таъсири: *in vitro* тажрибаларда *Candida albicans* га, нисбатан тербинафил ва флуконазолнинг синергик замбуруғларга қарши самараси аниқланган.

Фармакокинетикаси
Ичга қабул қилгандан сўнг Флуконазол яхши сўрилади. Биокераолишлиги камида 90% ни ташкил қилади. Максимал концентрациясига (C_{max}) флуконазол қабул қилгандан сўнг 1-2 соатдан кейин эришилади. Плазмадаги концентрацияси тахминан 50-400 мг чегараларида дозага пропорционал. Препарат тақворан қабул қилинганда плазмадаги чўкки концентрацияси ошади. Мувозанатли концентрацияга 5-10 кун давомида эришилади, аммо зарб доза буюрилганида 2 кундан сўнг эришиши мумкин.
Плазма оксиллари билан боғланиши паст (тахминан 12%). Флуконазол организмнинг барча суояклиқларига яхши ўтади. Қўрак сути, сўлак, балгам, синовиал, вагинал ва перитонеал суояклиқларда флуконазолнинг даражаси плазмадаги унинг концентрацияси билан ўхшаш. Замбуруғли менингити бўлган беморларда орка мия суояклигидаги флуконазолнинг даражаси, унинг плазмадаги даражасининг тахминан 50-90% ташкил қилади.
Флуконазол асосан буйрақлар орқали чиқарилади; қабул қилинган дозанинг тахминан 80% ўзгармаган кўринишида сийдикда аниқланади. Ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) тахминан 30 соатни ташкил қилади. Флуконазолнинг клиренси креатинининг клиренсига пропорционал-дир. Флуконазол диализ билан чиқарилади.

Қўлланилиши

-Вагинал кандидоз.
-Кандидозли баланитда қўлланади.

Қўллаш усули ва дозалари

Даволашни экиш ва бошка лаборатор текширишларнинг натижалари олингунича бошлаш мумкин. Бироқ даволашни бу текширишларнинг натижалари маълум бўлганида тегишли тарзда ўзгартириш мумкин.
Катталарга **вагинал кандидоз ёки кандидозли баланитда** 150 мг бир марта буюрилади.
Кексалар ва буйрак етшмовчилиги бўлган пациентларда дозалаш тартибини мувофиқлаштириш талаб қилинади.

Ноқўя таъсирлари

Марказий нерв тизими томонидан: бош оғриги, бош айланиши, тиришишлар.
Овқат ҳазм қилиши тизими томонидан: корин оғриги, диарея, метеоризм, кўнгил айниши, қусиш, оғизда ёқимсиз таъм, жуда кам – гепатотоксиклик (ОИТС ёки хавфли ўзимсалар бўлган беморларда).
Қон яратиш тизими томонидан: лейкопения, тромбоцитопения, гипокалемия.
Аллергик реакциялар: яқка холларда – анафилактик реакция; жуда кам – қичишиш, тери тошмаси, аммо айниқса ОИТС бўлган беморларда экзфолиатив тери реакциялари, шу жумладан токсик эпидермал некролиз ва Стивенс-Джонсон синдроми кузатилиши мумкин; ангионевротик шиш, Лайелл синдроми (бундай холларда даволаш дархўл тўхтатилади).
Моддалар алмашинуви томонидан: плазмада холестерин ва триглице-

ридларнинг даражасини ошиши.
Бошқалар: алопеция.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Препаратга ёки кимёвий тузилиши бўйича унга яқин бўлган азол моддаларга юқори сезувчанлик.
- Ҳомиладорлик, эмизиш даври.
- 16 ёшгача бўлган болалар.
- Цизаприд, терфенадин ёки астемизолни бир вақтда қўллаш.
- Ўткир порфирияда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Рифампицин билан бир вақтда қўллганда плазмада флуконазолнинг концентрацияси пасаяди.
Гидрохлортиазид ва флуконазолни бир вақтда қўллаш плазмада охирги-сининг концентрациясини клиник аҳамиятсиз ошишига олиб келади.
Флуконазол цитохлол P450 (CYP3A4 ва CYP2C9) ферментини ингибиция қилади, шунинг учун баъзи дори воситаларнинг метаболизмига таъсир қилиш мумкин, шу билан плазмада бозентам, циклоспорин, мидазолам, нортритилин, фентонин, рифабутин, гипогликемик препаратлар (сульфонилмочевинанинг ҳосилалари), нателгинид, селектив цитрооксигеназа-2-ингибиторлари (целекоксиб, парекоксиб), такролимус, триазолам, варфарин ва зидовудиннинг концентрациясини оширади.
Флуконазол сульфаметоксазолнинг токсик метаболитини ҳосил бўлишини ингибиция қилиши мумкин.
Флуконазол цизаприд, терфенадин ва астемизол билан бир вақтда қўллганда плазмада уларнинг концентрацияси ошиши мумкин, бу QT интервалини узайтишига ва жиддий аритмиялар ривожланишига олиб келиши мумкин.
Флуконазол қабул қилаётган пациентларга цизаприд, терфенадин ва астемизолни бир вақтда қабул қилиш мумкин эмас.
Бир вақтда қабул қилинганда Флуконазол теофилиннинг клиренсини пасайтиради.
Бир вақтда қўллганда флуконазол қабул қилаётган беморларда контрацептив стероидларнинг концентрациялари пасайиши ёки ошиши кузатилиши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Буйрак функцияси бузилган пациентларга препарат эҳтиёткорлик билан қўлланади, чунки флуконазол асосан сийдик билан чиқарилади. Флуконазол курсли қўллганда дозалаш тартиби креатинин клиренсини ҳисобга олиб белгиланади.
Жигар функцияси бузилган пациентларга препарат эҳтиёткорлик билан буюрилади. Даволаш вақтида мумкин бўлган токсик самараларни аниқлаш мақсадида жигар ферментларнинг даражасини ва пациентнинг ҳолатини мунтазам назорат қилиш керак. Флуконазолни қабул қилиш билан боғлиқ бўлган жигарнинг шикастланишини клиник белгилари пайдо бўлганида препаратни бекор қилиш керак.
Беморда тошма пайдо бўлганида препаратни бекор қилиш керак.
Буллёз шикастланиши ёки кўпшакли эритема пайдо бўлганида Флуконазолни бекор қилиш керак.
Препарат қўллганганида кам холларда анафилактик реакциялар кузати-ланлигини кўзда тутиш керак.
Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши
Ҳомиладорликда ва эмизиш даврида препаратни қўллаш мумкин эмас.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари: кўнгил айниши, қусиш, диарея, оғирроқ холларда – тиришишлар бўлиши мумкин.
Даволаш: меъдани ювиш ва симптоматик даволаш тавсия қилинади. Флуконазолни сийдик билан чиқарилиши туфайли жаддалаштирилган диурез унинг чиқарилишини оширади. 3 соат давомида гемодиализ ўткази-лиш, плазмада флуконазолнинг концентрациясини тенг яримга пасайти-ради.

Чиқарилиш шакли

10 капсула сакловчи картон ўрамда (1 блистер 10 капсуладан)

Сақлаш шартлари

Намлик ва ёруғликдан ҳимояланган жойда 15⁰C дан 25⁰C гача бўлган ҳароратда сақлансин.
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

3 йил.
Яроқлилик муддати ўтган қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

"АРПИМЕД" МЧЖ

Арманистон Республикаси, Қотайки марз, Абоян ш., 2-нчи мкр, 19 ўй.
Тел.: 374 (222) 21703, 21740
Факс: 374 (222) 21924
Эл. почта: management@arpimed.am
Эл.манзили: www.arpimed.am

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (тақлифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:

"Соғдафарм" МЧЖ,
Ўзбекистон Республикаси, 140107, Самарқанд ш., М. Ҳайдарова кўч. 29
Тел.: + 0 366 234 05 16

“ОДОБРЕНО”

ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники”

Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
“16” 08 2022 г. N 16

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФЛУКОНАЗОЛ

Торговое название препарата: Флуконазол
Действующие вещества (МНН): флуконазол
Лекарственная форма: капсулы для приема внутрь

Состав:

1 капсула содержит:

активное вещество: флуконазол - 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидратная, этилцеллюлоза.

Описание: твердые желатиновые капсулы, корпус – желтый, крышечка – желтая, размер - 1, содержащие гранулы белого до белого с розоватым оттенком цвета.

Фармакологическая группа: противогрибковый препарат.

Код АТХ: J02AC01.

Фармакологические свойства

Флуконазол – представитель нового класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов. Механизм действия связан с выраженным ингибированием фермента 14 α -деметилазы грибовой клетки и вследствие этого подавлением синтеза эргостерола, основного компонента грибовой и плесневой клеточной стенки.

Активен в отношении возбудителей микозов, вызванных *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* spp., и *Trichophyton* spp. Не действует на некоторые штаммы *Candida* spp, вследствие длительного применения флуконазола. Отмечена перекрестная резистентность с другими азольными противогрибковыми препаратами.

Микробиологическое взаимодействие: *in vitro* опытах выявлен синергический противогрибковый эффект тербинафина и флуконазола в отношении к *Candida albicans*.

Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется. Биодоступность составляет не менее 90%. Максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 1-2 ч после приема флуконазола. Концентрации в плазме пропорциональны дозе в пределах 50-400 мг. При повторяющемся приеме препарата увеличивается пик концентрации в плазме. Равновесная концентрация достигается в течение 5-10 дней, но может достигнуть после 2 дней при назначении ударной дозы. Связывание с белками низкое (около 12%). Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в грудном молоке, слюне, мокроте, синовиальной, вагинальной и перитонеальной жидкостях сходны с концентрациями его в плазме. У больных с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 50-90% от уровней его в плазме. Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80% принятой дозы обнаруживают в моче в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 30 ч. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Флуконазол выводится диализом.

Показания к применению

-Вагинальный кандидоз.
-Кандидозный баланит.

Способ применения и дозы

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Взрослым при вагинальном кандидозе или кандидозном баланите назначают 150 мг однократно.

Пожилым и пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекция режима дозирования.

Побочные действия

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

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, неприятный вкус во рту; очень редко – гепатотоксичность (у больных со СПИДом или злокачественными новообразованиями).

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, гипокалиемия.

Аллергические реакции: в единичных случаях – анафилактическая реакция; очень редко – зуд, кожная сыпь, но могут наблюдаться эксфолиативные кожные реакции, в т.ч. токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, особенно у больных со СПИДом; ангионевротический отек, синдром Лайелла (в таких случаях терапию немедленно прекращают).

Со стороны обмена веществ: повышение уровня холестерина и три-

глицеридов в плазме.

Прочие: алопеция.

Противопоказания

-Повышенная чувствительность к препарату или азольным веществам, близким к нему по химической структуре.

-Беременность, кормление грудью.

-Детский возраст до 16 лет.

-Одновременное применение цизаприда, терфенадина или астемизола.

-Острая порфирия.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с рифампицином понижается плазменная концентрация флуконазола.

Одновременное применение гидрохлортиазида и флуконазола приводит к клинически незначительному увеличению плазменной концентрации последнего.

Флуконазол ингибирует фермент цитохром P450 (CYP3A4 и CYP2C9), поэтому может влиять на метаболизм некоторых лекарств, тем самым повышая плазменную концентрацию бозентана, циклоспорина, мидазолама, нортриптилина, фенитоина, рифабутина, гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины), нафеглинида, селективных цико-оксигеназа-2-ингибиторов (целекоксиб, парекоксиб), такролимуса, триазолама, варфарина и зидовудина. Флуконазол может ингибировать образование токсического метаболита сульфаметоксазола.

При одновременном применении Флуконазола с цизапридом, терфенадином и астемизолом возможно увеличение их концентрации в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и развитию серьезных аритмий. Противопоказан одновременный прием цизаприда, терфенадина и астемизола пациентам, принимающим Флуконазол. При одновременном применении Флуконазол понижает клиренс теофиллина.

При одновременном применении может наблюдаться понижение или повышение концентрации контрацептивных стероидов у больных, принимающих флуконазол.

Особые указания

С осторожностью применяют препарат у пациентов с нарушениями функции почек, т.к. флуконазол выводится преимущественно с мочой. При курсовом применении флуконазола режим дозирования устанавливают с учетом клиренса креатина.

С осторожностью назначают препарат пациентам с нарушениями функции печени. В период лечения следует регулярно контролировать уровень печеночных ферментов и состояние пациента с целью выявления возможных токсических эффектов. При появлении клинических признаков поражения печени, связанных с приемом флуконазола, препарат следует отменить.

При появлении у больного сыпи, препарат следует отменить.

При появлении буллезных поражений или мультиформной эритемы следует отменить применение флуконазола.

Следует иметь в виду, что при применении препарата в редких случаях отмечалась анафилактическая реакция.

Применение при беременности и в период лактации

Препарат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

Передозировка

Симптомы: возможны тошнота, рвота, диарея, в более тяжелых случаях – судороги.

Лечение: Рекомендуется промывание желудка и симптоматическая терапия. Поскольку флуконазол выводится с мочой. Форсированный диурез повышает его выведение. Проведение гемодиализа в течение 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме наполовину.

Форма выпуска

Картонная упаковка, содержащая 10 капсул (1 блистер по 10 капсул).

Условия хранения

Хранить защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО “АРПИМЕД”

Республика Армения, Котайки марз, г. Абовян, 2-ой мкр, дом 19

Тел.: 374 (222) 21703, 21740; Факс: 374 (222) 21924

Эл. почта: management@arpimed.am

Эл. адрес: www.arpimed.am

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

ООО “Согдафарм”

Республика Узбекистан, 140107, г. Самарканд, ул. М. Хайдарова 29

Тел.: +0 366 234 05 16

