Флуконазол



Код АТХ:

- J02AC01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Флуконазол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковое средство, производное триазола. Является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов. Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450.

При приеме внутрь и при в/в введении флуконазол проявлял активность на различных моделях грибковых инфекций у животных.

Флуконазол *активен* при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных Candida spp., включая генерализованный кандидоз у животных со сниженным иммунитетом; Cryptococcus neoformans, включая внутричерепные инфекции; Microsporum spp. и Trychoptyton spp. Активен на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, включая внутричерепные инфекции, и Histoplasma capsulatum у животных с нормальным и со сниженным иммунитетом.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и при приеме внутрь.

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его уровни в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме крови при в/в введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию при приеме внутрь. C_{max} достигается через 0.5-1.5 ч после приема флуконазола натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе.

90% C_{ss} достигается к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме 1 раз/сут).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь C_{ss} 90% ко

2-му дню. Кажущийся V_d приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его уровней в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе-дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - только 5.8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед. концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 23.4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7.1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 раз/нед. составила 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 мес после завершения терапии флуконазол по-прежнему определялся в ногтях.

Флуконазол выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживают в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален КК. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз/сут или 1 раз/нед. при других показаниях.

Показания к применению:

Криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в т.ч. у больных с нормальным иммунным ответом и у больных СПИД, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИД;

Генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в т.ч. у больных со злокачественными опухолями, находящихся в ОИТ и получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза.

Кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые оболочки полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в т.ч. у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД.

Генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит.

Микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикозы и кожные кандидозные инфекции.

Глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к развитию таких инфекций в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии.

Относится к болезням:

- Баланит
- Бронхит
- Вагинит
- Инфекции
- Лишай
- Менингит
- Микоз
- Опухоли
- Отрубевидный лишай
- Эндокардит

Противопоказания:

Одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и

более; одновременное применение цизаприда; повышенная чувствительность к флуконазолу; повышенная чувствительность к производным азола со сходной с флуконазолом структурой.

Способ применения и дозы:

Индивидуальный. Предназначен для приема внутрь и в/в введения.

Для взрослых, в зависимости от показаний, схемы лечения и клинической ситуации, суточная доза составляет 50-400 мг, кратность применения - 1 раз/сут.

Для детей доза составляет 3-12 мг/кг/сут, кратность применения - 1 раз/сут.

У пациентов с нарушением функции почек дозу флуконазола уменьшают в зависимости от КК.

Длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта.

Побочное действие:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия, рвота, гепатотоксичность (включая редкие случаи с летальным исходом), повышение уровня ЩФ, билирубина, сывороточного уровня аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение интервала QT на ЭКГ, мерцание/трепетание желудочков.

Дерматологические реакции: сыпь, алопеция, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия.

Аллергические реакции: анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и контролируемых исследований безопасности применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода.

Женщинам детородного возраста в период лечения следует использовать надежные средства контрацепции.

Флуконазол определяется в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому применение в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении с варфарином флуконазол повышает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и ЖКТ, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время.

После приема внутрь мидазолама флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении в/в. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. мерцание/трепетание желудочков (аритмия типа "пируэт"). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза/сут приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

У пациентов после трансплантации почки применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному

повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется мониторировать концентрацию циклоспорина в крови.

Многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако следует это учитывать.

При одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40% и 24% соответственно, а при приеме300 мг флуконазола 1 раз в неделю - AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. При данной комбинации следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

Одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25% и длительности $T_{1/2}$ флуконазола на 20%. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Флуконазол при одновременном приеме приводит к увеличению $T_{1/2}$ пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместно флуконазол и пероральные препараты сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Одновременное применение флуконазола и такролимуса приводит к повышению плазменных концентраций последнего. Описаны случаи нефротоксичности. При данной комбинации следует тщательно контролировать состояние пациентов.

При одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме. 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 следует проводить под тщательным контролем.

При одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

При одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение концентраций зидовудина, которое, вероятно, обусловлено снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИД и ARC (комплекс, связанный со СПИД) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

При применении у ВИЧ-инфицированных пациентов зидовудина в дозе 200 мг каждые 8 ч в течение 7 дней в сочетании с флуконазолом в дозе 400 мг/сут или без него с интервалом в 21 день между двумя схемами, установлено значительное увеличение AUC зидовудина (74%) при одновременном применении с флуконазолом. Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами системы цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. При таких комбинациях следует тщательно контролировать состояние пациентов.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применяют при нарушениях показателей функции печени на фоне применения флуконазола, при появлении сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, при потенциально проаритмических состояниях у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных

нарушений сопутствующая терапия).

Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Необходимо контролировать состояние пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, его следует отменить.

Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента, получающего лечение по поводу поверхностной грибковой инфекции, сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, его следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем.

При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание/трепетание желудочков отмечали очень редко у больных с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противоинфекционную терапию необходимо скорригировать соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известны.

Имелись сообщения о случаях суперинфекции, вызванной другими, нежели Candida albicans, штаммами Candida, которые зачастую не проявляют чувствительности к флуконазолу (например, Candida krusei). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

При нарушениях функции почек

Флуконазол следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции почек. При нарушении функции почек дозу флуконазола следует уменьшить.

При нарушениях функции печени

Флуконазол следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте до 1 года.

Источник: http://drugs.thead.ru/Flukonazol