Флуконазол (раствор)



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]

Форма выпуска:

Раствор для инфузий бесцветный или слегка окрашенный, прозрачный.

	1 мл	**1 фл.**
флуконазол	2 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 900 мг/100 мл, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для доведения pH), вода д/и до 100 мл.

100 мл - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Представитель класса производных триазола. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность цитохрома Р450 грибов. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиадрогенной активностью.

Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных Candida spp. (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), Cryptococcus neoformans и Coccidioides immitis (включая внутричерепные инфекции), Mycrosporum spp. и Trichophyton spp.; при эндемических микозах, вызванных Blastomyces dermatidis, Histoplasma capsulatum (в т.ч. иммунодепрессии).

Фармакокинетика

После в/в введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

Распределение

Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме.

В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные. Хорошо проникает в спинномозговую жидкость, при гибком менингите концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 85% от таковой в плазме.

90% C_{ss} флуконазола в плазме достигаются к 4-5 дню. Введение «ударной» дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрацию, соответствующую 90% C_{ss}, ко 2 дню.

Кажущийся V_d приближается к общему содержанию жидкости в организме. Связь с белками плазмы низкая -11-12%.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ - 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 и клиренсом креатинина (КК). После гемодиализа, в течение 3 ч, концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

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

Показания к применению:

— криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в т.ч. у больных СПИД, при трансплантации органов);

— поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов крпитококкоза у больных СПИД;

— генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной какндидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, бронхолегочной системы и мочевых путей, в т.ч. у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии, больных получающих цитотоксические или иммунодепрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;

— профилактика кандидоза при наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией;

— глубокие эндемические микозы (кокцидиомикоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом;

— орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода и слизистых оболочек.

Относится к болезням:

- Бронхит
- Инфекции
- Менингит
- Микоз
- Опухоли
- Эндокардит

Противопоказания:

— одновременное применение терфенадина (на фоне постоянного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) или астемизола;

— период лактации;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к другим противогрибковым средствам - производным азола.

С *осторожностью*:

Печеночная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременное применение лекарственных средств, вызывающих аритмии, одновременный прием с рифабутином и другими индукторами цитохрома P450, ацетилсалициловой кислотой), беременность.

Способ применения и дозы:

Раствор для инфузий вводят в/в капельно со скоростью не более 200 мг/ч.

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При переводе с в/в введения на применения препарата в форме, предназначенной для приема внутрь, и наоборот, нет необходимости изменять суточную дозу.

Раствор для инфузий совместим с 20% раствором декстрозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, 5% раствором декстрозы и 0.9% раствором калия хлорида, 4.2% раствором натрия гидрокарбоната, 0.9% раствором натрия хлорида. Инфузий можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя один из перечисленных выше растворителей.

Взрослые

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

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД* после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока (возможен переход на пероральную форму).

Появления нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При *глубоких эндемических микозах* может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2-х лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет при *кокцидиоидомикозе* - 11-24 мес, при *гистоплазмозе* - 3-17 мес (возможен переход на пероральную форму).

Дети

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 превышала бы таковую у **взрослых**, то есть не более 400 мг/сут. Препарат применяют ежедневно 1 раз/сут. При необходимости проведения длительной терапии возможен переход на пероральную форму флуконазола.

При *криптоккоковом менингите и криптоккоковых инфекциях* других локализаций, а также при *генерализованном кандидозе* у **детей** рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут, в зависимости от тяжести заболевания. Длительность терапии - в течение - 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в ликворе).

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита* у **детей**, больных СПИД, после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут можно продолжать в течение длительного срока.

При *орофарингеальном кандидозе* у **детей** рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг/сут в первый день, далее ежедневно по 3 мг/кг/сут, однократно. Длительность терапии - в течение не менее 2 недель.

При *кандидозе слизистых оболочек* у **детей** 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. Длительность терапии - не менее 3 недель.

При *кандидозе пищевода* у **детей** флуканазол назначают однократно в дозе 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг/сут. В зависимости от тяжести заболевания доза может быть повышена до 6-12 мг/кг/сут. Длительность терапии - не менее 3 недель и еще в течение 2 недель после регрессии симптомов.

Для *профилактики грибковых инфекций* у **детей** со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксическои химиотерапии или лучевой терапии,

флуконазол назначается однократно в дозе 3-12 мг/кг/сут. Длительность терапии - до устранения индуцируемой нейтропении.

Применение препарата у детей в возрасте до 4 недель

Следует иметь в виду, что у **новорожденных** флуконазол выводится медленно. Первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 часа. **Детям в возрасте 3-х и 4-х недель** ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Пожилые люди

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Больные с нарушениями функции почек

При **КК менее 50 мл/мин** требуется коррекция режима дозирования. Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном применении изменение дозы не требуется. У **пациентов с нарушениями функции почек** при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
<50 (без диализа)	50%
Больные, находящиеся на постоянном диализе	100% после каждого сеанса диализа

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. Раствор препарата содержит 0.9% натрия хлорида; в каждом флаконе на 100 мл содержится по 15 ммоль ионов натрия и ионов хлорида, следовательно, у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

Побочное действие:

Флуканозол, как правило, хорошо переносится.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: часто - более 1%, нечасто - 0.1-1%, редко - .0.01-0.1%; очень редко - менее 0.01%.

Аллергические реакции: нечасто - кожная сыпь; редко - мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в т.ч. ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи).

Со стороны ЦНС: нечасто - головная боль, головокружение; редко - судороги.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - 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 т.ч. с летальным исходом.

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

Передозировка:

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме, приблизительно, на 50%.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Следует избегать применение 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Антикоагулянты. Флуконазол увеличивает протромбиновое время непрямых антикоагулянтов - производных кумарина (например, варфарина) в среднем на 12%, поэтому необходим тщательный контроль протромбинового времени у больных, принимающих флуконазол и непрямых антикоагулянтов - производных кумарина.

Пероральные гипогликемические препараты, производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид). При их одновременном применении с флуконазолом $T_{1/2}$ пероральных гипогликемических препаратов, производных сульфонилмочевины, удлиняется, что может привести к развитию гипогликемии. Следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, при необходимости, производить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%, но это не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики.

Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина сопровождается повышением концентрации последнего в клинически значимой степени. Поэтому необходимо мониторирование концентрации фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в плазме.

Пероральные контрацептивы. Многократное применение флуконазола (в дозах 50-200 мг) не оказывает влияния на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к снижению на 25% AUC и на 20% длительности $T_{1/2}$ флуконазола. При одновременном применении рифампицина и флуконазола, необходимо учитывать дозу флуконазола.

Циклоспорин. При лечении флуконазолом рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

Теофиллин. Флуконазол удлиняет период полу выведения теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы).

Терфенадин. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании в терфенадином необходимо проводить под тщательным контролем врача.

Цизаприд. При одновременном применении флуконазола и цизаприда - нежелательные реакции со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (torsade de pointes).

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

Такролимус. Флуконазол повышает плазменную концентрацию такролимуса, в связи с чем, возрастает риск нефротоксического действия.

Зидовудин. У больных, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина наблюдается увеличение плазменной концентрации зидовудина, которвое вызвано снижением превращения последнего в его главный метаболит.

Мидазолам. Флуконазол повышает плазменную концентрацию мидазолама, в связи с чем, повышается риск развития психомоторных эффектов (наиболее выражено при применении флуконазола внутрь, чем в/в).

Особые указания и меры предосторожности:

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 (клеточный состав, свертываемость), функцию почек и печени. Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами - производными кумарина. При возникновении нарушения функции почек и печени следует прекратить применение препарата.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени.

В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено зависимости их развития 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.

Следует тщательно наблюдать и при появлении буллезных буллезных изменений или многоформной эритемы флуконазол необходимо отменить. Рекомендуется осуществлять контроль концентрации циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у больных с пересаженной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

При**КК менее 50 мл/мин** требуется коррекция режима дозирования. Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном применении изменение дозы не требуется. У **пациентов с нарушениями функции почек** при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
<50 (без диализа)	50%
Больные, находящиеся на постоянном диализе	100% после каждого сеанса диализа

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. Раствор препарата содержит 0.9% натрия хлорида; в каждом флаконе на 100 мл содержится по 15 ммоль ионов натрия и ионов хлорида, следовательно, у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

При нарушениях функции печени

С осторожностью.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени.

В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено зависимости их развития 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.

Применение в пожилом возрасте

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Применение в детском возрасте

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 превышала бы таковую у **взрослых**, то есть не более 400 мг/сут. Препарат применяют ежедневно 1 раз/сут. При необходимости проведения длительной терапии возможен переход на пероральную форму флуконазола.

При *криптоккоковом менингите и криптоккоковых инфекциях* других локализаций, а также при *генерализованном кандидозе* у **детей** рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут, в зависимости от тяжести заболевания. Длительность терапии - в течение - 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в ликворе).

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита* у **детей**, больных СПИД, после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут можно продолжать в течение длительного срока.

При*оропфарингеальном кандидозе* у **детей** рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг/сут в первый день, далее ежедневно по 3 мг/кг/сут, однократно. Длительность терапии - в течение не менее 2 недель.

При *кандидозе слизистых оболочек* у **детей** 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. Длительность терапии - не менее 3 недель.

При *кандидозе пищевода* у **детей** флуканазол назначают однократно в дозе 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг/сут. В зависимости от тяжести заболевания доза может быть повышена до 6-12 мг/кг/сут. Длительность терапии - не менее 3 недель и еще в течение 2 недель после регрессии симптомов.

Для*профилактики грибковых инфекций* у **детей** со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксическои химиотерапии или лучевой терапии, флуконазол назначается однократно в дозе 3-12 мг/кг/сут. Длительность терапии - до устранения индуцируемой нейтропении.

Применение препарата у детей в возрасте до 4 недель

Следует иметь в виду, что у **новорожденных** флуконазол выводится медленно. Первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 часа. **Детям в возрасте 3-х и 4-х недель** ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Условия хранения:

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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