Микосист



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:

◊ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №4 (Coni-Snap), со светло-синей непрозрачной крышечкой (L 910) и белым непрозрачным корпусом (L 500); содержимое капсул - белый или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

	1 капс.
флуконазол	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный - 300 мкг, магния стеарат - 1.2 мг, тальк - 3.3 мг, повидон - 3.6 мг, крахмал кукурузный - 12.1 мг, лактоза (безводная) - 49.5 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: нижняя часть - титана диоксид (Цв.И.77891/Е171) - 2%, желатин - до 100%; *верхняя часть* - индигокармин (Цв.И.73015/Е132) - 0.0086%, титана диоксид (Цв.И.77891/Е171) - 4%, желатин - до 100%.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

◊ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №2 (Coni-Snap), с бирюзовой непрозрачной крышечкой (L 890) и белым непрозрачным корпусом (L 500); содержимое капсул - белый или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

	1 капс.
флуконазол	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный - 600 мкг, магния стеарат - 2.4 мг, тальк - 6.6 мг, повидон - 7.2 мг, крахмал кукурузный - 24.2 мг, лактоза (безводная) - 99 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: нижняя часть - титана диоксид (Цв.И.77891/E171) - 2%, желатин - до 100%; *верхняя часть* - индигокармин (Цв.И.73015/E132) - 0.0471%, титана диоксид (Цв.И.77891/E171) - 4%, желатин - до 100%.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

◊ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №1 (Coni-Snap), с синей непрозрачной крышечкой (54.038) и белым непрозрачным корпусом (L 500); содержимое капсул - белый или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

	1 капс.
флуконазол	150 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный - 900 мкг, магния стеарат - 3.6 мг, тальк - 9.9 мг, повидон - 10.8 мг, крахмал кукурузный - 36.3 мг, лактоза безводная - 148.5 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: нижняя часть **-** титана диоксид (C.I.77891/E171) - 2%, желатин - до 100%; *верхняя часть* - индигокармин (C.I.73015/E132) - 0.2513%, титана диоксид (C.I.77891/E171) - 1.5%, желатин - до 100%.

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
1 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
1 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Раствор для инфузий бесцветный или слегка окрашенный, прозрачный.

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

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода д/и.

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат. Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает систему цитохрома P450 в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P450 окислительные процессы в микросомах печени человека).

Не обладает андрогенной активностью.

Активен в отношении возбудителей микозов, вызванных Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum spp., Trichophyton spp. Показана также активность флуконазола на моделях эндемичных микозов, включая инфекции, вызванные Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis и Histoplasma capsulatum.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность - 90%. C_{max} после приема внутрь натощак 150 мг достигается через 0.5-1.5 ч и составляет 90% от концентрации в плазме при в/в введении в дозе 2.5-3.5 мг/кг. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь.

Распределение

После приема внутрь и в/в введения флуконазол хорошо проникает во все ткани и жидкости организма. В роговом слое эпидермиса, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. После приема внутрь 150 мг на 7-й день концентрация в роговом слое кожи - 23.4 мкг/г, а через 1 неделю после приема второй дозы - 7.1 мкг/кг, концентрация в ногтях после 4 мес применения в дозе 150 мг 1 раз/неделю - 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях. Концентрации препарата в слюне, мокроте, грудном молоке, суставной и перитонеальной жидкости аналогичны его концентрации в плазме крови. У больных с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% соответствующей концентрации в плазме. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом значении не менее 24 ч.

Концентрации в плазме находятся в прямопропорциональной зависимости от дозы. 90% равновесная концентрация

достигается к 4-5 дню при ежедневном приеме внутрь или в/в введении 1 раз/сут.

Применение в первый день дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь 90% равновесной концентрации ко второму дню. Кажущийся V_d приближается к общему объему воды в организме. С белками плазмы связывается 11-12% флуконазола.

Метаболизм и выведение

Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

$T_{1/2}$ - 30 ч. Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и клиренсом креатинина. Флуконазол выводится из организма, в основном, почками; при этом приблизительно 80% введенной дозы выводится в неизмененном виде. Клиренс флуконазола прямо пропорционален клиренсу креатинина.

После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

Показания к применению:

— криптококкоз: криптококковый менингит, криптококковые инфекции легких и кожи; криптококковый сепсис; профилактика рецидивов криптококкоза у больных СПИД, при трансплантации органов или других случаях иммунодефицита;

— генерализованный кандидоз; кандидемия, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшной полости, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевыводящих путей), в т.ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза - лечение и профилактика;

— кандидоз слизистых оболочек: полости рта, в т.ч. атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов; глотки; пищевода и неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;

— генитальный кандидоз: вагинальный (острый или хронический рецидивирующий);

— профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии;

— микозы кожи, туловища, паховой области;

— глубокие эндемические микозы, включая кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

Относится к болезням:

- Бронхит
- Вагинит
- Инфекции
- Менингит
- Микоз
- Сепсис
- Эндокардит

Противопоказания:

— одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше) и цизаприда, т.к. оба препарата удлиняют интервал QT и увеличивают риск развития тяжелых нарушений ритма сердца;

— одновременное применение астемизола;

— период лактации (грудного вскармливания);

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата или близким по структуре азольным соединениям.

С *осторожностью*: печеночная и/или почечная недостаточность; появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;

одновременный прием флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися изоферментами системы цитохрома P450; 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); непереносимость ацетилсалициловой кислоты; беременность.

Способ применения и дозы:

При *криптококковых инфекциях* обычная доза флуконазола составляет 400 мг 1 раз/сут в первый день лечения, в дальнейшем - по 200-400 мг 1 раз/сут. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием, и обычно составляет от 6 до 8 недель.

Рекомендуемая продолжительность лечения при терапии *криптококкового менингита* составляет 10-12 недель после отрицательного результата микробиологического исследования пробы спинномозговой жидкости.

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД* после завершения полного курса первичной терапии флуконазол назначают в дозе не менее 200 мг/сут в течение длительного периода.

При *кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях* доза флуконазола составляет 400 мг в первые сутки и 200 мг в последующие дни. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 400 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинической эффективности.

При *тяжелом системном кандидозе* возможно увеличение дозы до 800 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Следует продолжать не менее 2 недель после получения отрицательной гемокультуры или после исчезновения симптомов заболевания.

При *орофарингеальном кандидозе, включая больных с нарушениями иммунитета*, обычная доза флуконазола составляет 50-100 мг 1 раз/сут в течение 7-14 дней. Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИД* после завершения полного курса первичной терапии - по 150 мг 1 раз в неделю. В случае необходимости лечение может быть продлено, особенно при тяжелых нарушениях иммунитета.

При *атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов*, флуконазол обычно назначают по 50 мг 1 раз/сут в течение 14 дней в сочетании с антисептическими средствами для обработки протеза.

При *других кандидозных инфекциях, например, при эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек* суточная доза составляет 50-100 мг в течение 14-30 дней.

При *тяжелом кандидозе слизистых оболочек* - 100-200 мг/сут.

Для *профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями* доза флуконазола составляет 50 мг 1 раз/сут до тех пор, пока больной находится в группе повышенного риска вследствие цитостатической или лучевой терапии.

При *вагинальном кандидозе* - 150 мг однократно. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4-12 месяцев, иногда может потребоваться более частое применение.

Для *профилактики кандидоза* рекомендуемая доза флуконазола 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. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения 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 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11-24 месяца при *кокцидиоидомикозе*; 2-17 месяцев при *паракокцидиоидомикозе* и 3-17 месяцев при *гистоплазмозе*.

У **детей** препарат не следует применять в суточной дозе, превышающей таковую у взрослых. Длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Для *лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции* рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

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*, препарат назначают по 3-12 мг/кг в сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении.

У **новорожденных** флуконазол выводится медленнее, поэтому **в первые 2 недели жизни** препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и у детей старшего возраста, но с интервалом 72 ч. **Детям в возрасте 3-4 недель** ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

У **пациентов пожилого возраста** при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычных рекомендаций по дозированию препарата.

Для **пациентов с нарушениями функции почек (КК < 50 мл/мин)** режим дозирования следует скорректировать. Флуконазол выводится преимущественно почками в неизмененном виде. При однократном применении флуконазола изменений дозы не требуется. При необходимости проведения курса лечения у пациентов (включая детей) с нарушением функции почек следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг. В дальнейшем суточную дозу в зависимости от показаний определяют по следующей таблице.

КК (мл/мин)	**% от рекомендуемой дозы**
> 50	100% 1 раз/сут
< 50 (без диализа)	50% 1 раз/сут
Пациенты, находящиеся на постоянном диализе	100% после каждого сеанса диализа

Правила применения препарата

Вводить в/в капельно со скоростью не более 20 мг (10 мл) в мин. При переводе с в/в введения на прием капсул и наоборот нет необходимости изменять суточную дозу препарата.

Микосист раствор для инфузий совместим со следующими растворами: 20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартмана, раствор калия хлорида в глюкозе, раствор натрия гидрокарбоната, 0.9% раствор натрия хлорида. Инфузии флуконазола можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя один из перечисленных выше растворов.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, нарушение функции печени (гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, желтуха, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, в т.ч. с летальным исходом).

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

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, многоформная 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), бронхиальная астма (чаще при непереносимости ацетилсалициловой кислоты).

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

Со стороны обмена веществ: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Прочие: нарушение функции почек, алопеция.

Передозировка:

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, в тяжелых случаях могут отмечаться судороги, галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, гемодиализ, проведение симптоматической терапии. После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация флуконазола в плазме крови уменьшается приблизительно на 50%.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Микосист при беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превосходит риск для плода.

Флуконазол определяется в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

У пациентов, получающих флуконазол и непрямые антикоагулянты кумаринового ряда, необходим тщательный контроль протромбинового времени, поскольку оно может увеличиваться.

Флуконазол при одновременном приеме может удлинять $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины, поэтому при их совместном применении следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться повышением концентрации фенитоина в клинически значимой степени, что требует снижения его дозы.

При одновременном приеме рифампицина и флуконазола уменьшается C_{max} и $T_{1/2}$ последнего, поэтому при необходимости сочетанного применения следует увеличить дозу флуконазола.

Совместное применение флуконазола и рифабутина сопровождается повышением сывороточной концентрации последнего, возможно развитие увеита.

При совместном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию последнего в крови, поскольку она может увеличиваться.

Учитывая возникновение серьезных, угрожающих жизни аритмий у больных, принимающих противогрибковые средства - производные азола в сочетании с терфенадином, их совместный прием противопоказан.

При одновременном приеме флуконазола и цизаприда описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии. Одновременный прием противопоказан.

При сочетанном применении с флуконазолом возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме крови. Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Прием флуконазола приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы крови, следовательно, повышается риск развития токсического действия теофиллина и его передозировки.

Одновременное применение флуконазола и мидазолама приводит к значительному повышению концентрации последнего в плазме крови и риску развития психомоторных реакций.

При одновременном приеме флуконазола и гидрохлоротиазида повышается концентрация флуконазола в плазме крови на 40%.

При одновременном приеме флуконазола и такролимуса повышается концентрация последнего в сыворотке крови, что приводит к увеличению риска нефротоксичности.

Необходимо соблюдать осторожность при применении флуконазола у пациентов, одновременно получающих другие препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохрома Р450.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение флуконазолом необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При длительном лечении флуконазолом дозирование следует проводить с учетом КК.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическим действием на печень, в т.ч. и с летальным исходом, главным образом у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. Необходимо контролировать функцию печени. При появлении признаков поражения печени, которые могут быть связаны с приемом флуконазола, препарат следует отменить.

На фоне приема препарата у пациентов отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИД и злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат 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.

Необходима осторожность при одновременном приеме флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися изоферментами системы цитохрома Р450.

Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и непрямые антикоагулянты кумаринового ряда.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при работе с техникой, поскольку во время лечения флуконазолом может возникать головокружение.

При нарушениях функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК<50 мл/мин) требуется коррекция режима дозирования.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном его приеме изменение дозы не требуется. При повторном назначении пациентам с нарушениями функции почек следует ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг.

При **КК>50 мл/мин** применяется средняя рекомендуемая доза препарата; при **КК от 11 до 50 мл/мин** применяется доза, составляющая 50% от рекомендуемой. **Пациентам, регулярно находящимся на гемодиализе, одну дозу препарата вводят после каждого сеанса гемодиализа.**

При нарушениях функции печени

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо; 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

У **пациентов пожилого возраста** при отсутствии признаков почечной недостаточности следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Применение в детском возрасте

Препарат применяют по показаниям, в рекомендованной форме выпуска и в дозах, учитывающих возраст пациента. Противопоказания: детский возраст до 6 месяцев (для приема внутрь).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности капсул - 5 лет, раствора для инфузий - 2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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