

ФЛУАСК

- АТХ : J02AC01
- МНН : флуконазол
- Форма выпуска : капсулы
- Фармакотерапевтическая группа : противогрибковые препараты

Инструкция по применению

[Для специалистов здравоохранения](#)

[Задать вопрос](#)

[Купить](#)

- [Инструкция По Применению](#)
-

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол – триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (*Candida glabrata* – является причиной более тяжелых форм молочницы) (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продemonстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.* Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces*

dermatitidis, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста.

Флуконазол в дозе

200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиваться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14- α -деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

Фармакокинетика

Фармакокинетика при почечной недостаточности У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов следует снизить дозу флуконазола. Флуконазол выводится путем гемодиализа и в меньшей степени путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50%.

Всасывание

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) превышает 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч.

Распределение

Девяносто процентов равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа.

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90% равновесной концентрации ко 2-му дню. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций 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 один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 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 один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Метаболизм и выведение

Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыведения, час	Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), мкг/ч/мл
9 мес – 13 лет	Однократно внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес– 13 лет	Однократно внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Множественно внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, C_{\max} достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – $76,4 \pm 20,3$ мкг×ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{\max} .

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0–24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания к применению

- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в том числе у больных с нормальным иммунным ответом и больных СПИДом, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом;
- генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в том числе, у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии и получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;
- кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в том числе у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом;
- генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;
- микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикоз и кожные кандидозные инфекции;
- глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Информация о правильном применении

Способ применения и дозы

Всегда применяйте Флуаск точно в соответствии с рекомендацией Вашего лечащего врача. Если Вы в чем-либо не уверены, спросите у Вашего врача или фармацевта.

Капсулы для приема внутрь. Препарат принимают целиком, не разжевывая и не вскрывая капсулу, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот, изменения суточной дозы не требуется.

Суточная доза препарата Флуаск предназначена для однократного применения и зависит от характера и тяжести грибковой инфекции.

Применение у взрослых

Криптококкоз, криптококковый менингит

В первый день принимают 400 мг. Затем поддерживающая доза составляет 200-400 мг. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития, рекомендуемая доза составляет 200 мг в течение неограниченного времени. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта

Кокцидиоидомикоз

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг в сутки.

Инвазивные кандидозы

Ударная доза 800 мг в первый день. Поддерживающая доза - 400 мг в сутки. Обычно рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Кандидоз слизистых

Кандидоз ротоглотки: ударная доза 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Кандидоз пищевода: ударная доза 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Кандидурия: рекомендованная доза составляет 200–400 мг в сутки в течение 7–21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения может быть увеличена. Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг в сутки в течение 14 дней. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50-100 мг в сутки. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

Предупреждение рецидива кандидоза слизистых у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100–200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения не ограничена для пациентов с угнетенным иммунитетом. Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией Рекомендованная дозировка составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития

нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения количества нейтрофилов более 1000/мм³. Генитальные кандидозы Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно. Лечение и профилактика рецидивирующих влагалищных кандидозов (4 или более рецидивов заболевания в год): рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Дерматомикозы Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может занять до 6 недель. Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2-4 недель. Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя не вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависит от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций, форма ногтя иногда остается измененной.

При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут. Терапия может длиться до 2 лет.

Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет 11-24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес – при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес - при споротрихозе и 3-17 мес - при гистоплазмозе.

Применение у детей

Данная лекарственная форма предназначена для применения у детей старше 4х лет. Суточная доза для детей зависит от массы тела и пубертатного развития. Рекомендуемая доза составляет 3 или 6 мг/кг/сут. Препарат предназначен для приёма 1 раз в сутки. Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг. Продолжительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Дети в возрасте от 12 лет Если требуется применение препарата подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для

взрослых. Применение доз 100 или 200 или 400 мг взрослым и доз 3 или 6 или 12 мг/кг детям приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции. Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены. Дети в возрасте от 4 до 11 лет Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг в сутки, поддерживающая доза — 3 мг/кг в сутки. Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза препарата составляет 6–12 мг/кг в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания. Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза препарата составляет 6 мг/кг в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания. Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3–12 мг/кг в сутки в зависимости от выраженности и длительности индуцированной нейтропении. При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата Флуаск в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

Применение у пожилых больных

При отсутствии признаков почечной недостаточности флуконазол применяют в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У больных (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
-----------------------------	----------------------------

> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.