

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ФЛУКОНАЗОЛ-50, 100 (FLUCONAZOL-50, 100)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить: флуконазолу у перерахуванні на 100 % речовину 50 мг, 100 мг.

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування, похідні триазолу. Код АТС J02A C01.

Клінічні характеристики.

Показання:

Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інфекції іншої локалізації (наприклад, легенів, шкіри). Лікування можна проводити як у пацієнтів з нормальною імунною відповіддю, так і у хворих на СНІД, пацієнтів після трансплантації органів, та інших пацієнтів, які отримують терапію імуносупресантами.

Флуконазол можна застосовувати як підтримуючу терапію з метою профілактики рецидивів криптококозу у хворих на СНІД.

Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз, грибові інфекції черевної порожнини, ендокарда, очей, дихальних та сечовивідних шляхів. Лікування можна проводити у хворих зі злякисними пухлинами, пацієнтів відділення інтенсивної терапії, хворих, які отримують цитотоксичні або імуносупресивні засоби, а також за наявності інших факторів, що можуть призвести до розвитку кандидозів.

Кандидоз слизових оболонок, у тому числі ротової порожнини, глотки, стравоходу, нінвазивні бронхолегеневі інфекції, кандидурія, шкірно-слизовий і хронічний оральний атрофічний кандидоз (пов'язаний із застосуванням зубних протезів). Лікування носіїв та хворих на СНІД. Профілактика рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД.

Генітальні кандидози, включаючи вагінальний кандидоз, гострий або рецидивуючий, і кандидозний баланіт. Профілактичне застосування з метою зменшення частоти рецидивів вагінального кандидозу (3 і більше рецидивів на рік).

Профілактика грибових інфекцій у хворих із злякисними пухлинами, що можуть розвинути внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії.

Дерматомікози – мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай, лишай нігтів (оніхомікоз) і шкірні кандидозні інфекції.

Глибокі ендемічні мікози – у хворих з неушкоджених імунною системою, кокцидіомікоз, споротрихоз і гістоплазмоз.

Протипоказання.

Флуконазол не слід призначати при індивідуальній підвищеній чутливості до флуконазолу та допоміжних речовин або інших азольних речовин, близьких за своєю хімічною структурою.

Однчасне призначення терфенадину протипоказане хворим, які лікуються флуконазолом. Пацієнтам, які отримують Флуконазол протипоказане призначення цизаприду.

Період вагітності та годуванні груддю: адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились.

Спосіб застосування та дози.

Добова доза флуконазолу залежить від природи та тяжкості фунгальної інфекції. Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату має продовжуватися до досягнення клініко-лабораторного

ефекту (затухання активної грибкової інфекції). Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт або з рецидивуючими орофарингеальним кандидозом зазвичай потребують підтримуючої терапії для попередження рецидиву. Терапія може розпочати до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й антимікробні препарати.

Дорослі

При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях інших локалізацій у перший день призначають 400 мг, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг 1 раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від клінічного та антимікотичного ефекта, і зазвичай продовжується щонайменш 6–8 тижнів.

З метою профілактики рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію флуконазолу у дозі 200 мг/добу можна продовжувати протягом дуже тривалого часу.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазивної кандидозної інфекції доза, як правило, становить 400 мг у першу добу, а далі – по 200 мг/добу. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг/добу. Тривалість терапії залежить від клінічного ефекту.

При орофарингеальному кандидозі звичайна доза становить від 50 до 100 мг один раз на добу протягом 7–14 днів. При потребі терапія може бути значно подовжена у пацієнтів із тяжкими порушеннями імунної функції.

При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному із зубними протезами, звичайна доза становить 50 мг 1 раз на добу на 14 днів, одночасно застосовуючи місцеві антисептичні засоби для протезу.

При інших кандидозних інфекціях слизової (кандидозний езофагіт, неінвазивна бронхопульмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий кандидоз тощо), за винятком генітального кандидозу, звичайна ефективна доза становить від 50 до 100 мг на добу протягом 14–30 днів.

Для запобігання рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД після повного курсу основної терапії, флуконазол можна призначити в дозі 150 мг 1 раз на тиждень.

При вагінальному кандидозі препарат призначають одноразово у дозі 150 мг.

Для зменшення частоти виникнення повторного вагінального кандидозу можна застосовувати дозу 150 мг 1 раз на місяць. Тривалість лікування визначається індивідуально, але має становити від 4 до 12 місяців.

Для лікування кандидозного балоніту Флуконазол застосовують в одноразовій дозі 150 мг.

Для профілактики кандидозу рекомендована доза флуконазолу становить 50–400 мг 1 раз на добу залежно від ступеня ризику розвитку грибкової інфекції.

При наявності високого ступеню ризику генералізованої інфекції (наприклад, у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 400 мг один раз на добу. Флуконазол призначають за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після того, як кількість нейтрофілів перевищує 1000 в 1 мм³, лікування продовжують ще протягом 7 дб.

При шкірних інфекціях, що включають лишай мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз і кандидозні інфекції, рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на день.

Зазвичай лікування продовжується протягом 2–4 тижнів, але при мікозі стоп може тривати до 6 тижнів.

Проти різнобарвного лишая рекомендована доза становить 300 мг один раз на тиждень протягом 2 тижнів; окремим пацієнтам лікування може бути продовжено до трьох тижнів у тому ж дозуванні, тоді як для деяких пацієнтів може бути достатньою і разова доза від 300 до 400 мг.

Проти мікозу нігтів рекомендована доза становить 150 мг один раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, доки не заміниться уражений ніготь (виросте здоровий ніготь). Період відновлювального росту нігтів рук та ніг в нормі триває від 3 до 6 місяців та від 6 до 12 місяців відповідно. Цей процес може варіювати залежно від індивідуальних особливостей та віку пацієнта. Після успішного лікування довготривалої хронічної інфекції нігті залишаються неправильної форми.

При глибоких ендемічних мікозах можуть знадобитись дози препарату від 200 до 400 мг на добу до 2 років. Тривалість терапії визначається індивідуально, але, як правило, становить 11–24 місяці для лікування кокцидіомікозу, 2–17 місяців – паракокцидіомікозу, 1–16 місяців – споротрихозу і 3–17 місяців – гістоплазмозу.

Діти віком старше 5 років

Тривалість терапії у дітей залежить від клінічного та антимікотичного ефекту.

У дітей препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку як у дорослих. Флуконазол застосовують щодня один раз на добу.

При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза становить 3 мг/кг/добу. У перший день може бути призначена ударна доза – 6 мг/кг/добу – з метою швидшого досягнення постійних рівноважних концентрацій.

Для лікування генералізованого кандидозу та криптококової інфекції рекомендована доза становить 6–12 мг/кг/добу залежно від тяжкості захворювання.

Для профілактики грибкових інфекцій у хворих із пригніченим імунітетом, у яких ризик розвитку інфекції пов'язаний із нейтропенією, що розвивається внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії, флуконазол призначають по 3–12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії.

Люди літнього віку

Якщо на даний час немає даних щодо порушення функції нирок, слід рекомендувати звичайний режим дозування. Для пацієнтів з порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) режим дозування повинен відповідати наведеному нижче.

Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незмінному стані. При одноразовому прийомі змінювати дозу не потрібно. Хворим (включаючи дітей) з порушенням функції нирок при багаторазовому застосуванні препарату потрібно спочатку ввести ударну дозу, яка становить від 50 до 400 мг.

Після введення ударної дози добову дозу (залежно від показань) визначають за таблицею.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток рекомендованої дози
> 50	100 %
≤ 50 (без діалізу)	50 %
Хворі, які регулярно перебувають на діалізі	100 % після кожного сеансу діалізу

Побічні реакції.

Зазначені нижче небажані реакції пі час клінічних досліджень зустрічалися найчастіше і їх виникнення було пов'язане із застосуванням препарату.

З боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми, порушення смаку;

з боку (шлунково-кишкового тракту) ШКТ: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

з боку печінки/жовчовидільна система: токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця;

з боку шкіри та її придатків: висип, алопеція, ексфолюативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз;

У деяких хворих, особливо в осіб з тяжкими захворюваннями (СНІД або рак), при лікуванні флуконазолом спостерігалися зміни показників крові, функції нирок та печінки, однак клінічне значення цих змін та їх зв'язок із застосуванням флуконазолу не встановлено.

Крім того, після впровадження препарату у широку медичну практику були отримані повідомлення щодо наступних небажаних явищ:

з боку кровотворної та лімфатичної системи: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

з боку імунної системи: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри; кропив'янка.

метаболічні процеси/особливості харчування: гіперхолістеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія;

з боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу Q-T, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

Передозування.

Повідомлялося про окремі випадки передозування флуконазолу. Так, у 42-річного пацієнта, інфікованого вірусом імунодефіциту людини, після застосування 8200 мг флуконазолу спостерігалися галюцинації та екстреміальна параноїдальна поведінка. Хворий був госпіталізований, його стан нормалізувався через 48 годин.

У разі передозування рекомендується негайне промивання шлунка та симптоматичне лікування (у тому числі – підтримуючі засоби).

Флуконазол виводиться з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились. Були описані випадки множинних уроджених вад у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше приймали флуконазол у високих дозах (400-800 мг на добу) з приводу кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та застосуванням флуконазолу не встановлений.

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних за винятком грибкових інфекцій, які потенційно загрожують життю (коли очікувана користь від лікування перевищує можливий ризик для плода). При застосуванні у період годування груддю флуконазол виявляють у молоці у тих самих концентраціях, що й у крові, тому призначати препарат жінкам, які годують груддю, не рекомендується.

Діти.

Пероральне застосування препарату у вигляді капсул можливе у дітей віком від 5 років.

Особливі заходи безпеки.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки, у тому числі з фатальними наслідками, (головним чином, вони спостерігались у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із застосуванням флуконазолу, не відзначено явної залежності їх від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого. Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки зникали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки з метою виявлення тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

При появі висипу у хворих з інвазивними/системними грибковими інфекціями за ними необхідно спостерігати і відмінити флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми. При сумісному застосуванні флуконазолу в дозі менше 400 мг на добу і терфенадину за пацієнтами слід ретельно спостерігати.

У поодиноких випадках, як і для інших азолів, були зареєстровані анафілактичні реакції.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, впливають на подовження інтервалу Q-T на ЕКГ. Під час післяреєстраційних клінічних випробувань флуконазолу були зареєстровані поодинокі випадки подовження Q-T та випадки пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які застосовували флуконазол.

Пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії флуконазол слід призначати з обережністю.

Терапія може бути розпочата до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й антимікробні препарати.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досвід використання флуконазолу свідчить про те, що погіршення здатності керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами, пов'язане з прийомом препарату, мало ймовірно.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти

У здорових чоловіків-добровольців, які застосовували варфарин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %. У постресстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, кровотеча з носа, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол одночасно з варфарином. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, які застосовують кумаринові антикоагулянти.

Азитроміцин

Сумісне разове пероральне застосування азитроміцину у дозі 1200 мг внутрішньо та флуконазола у дозі 800 мг внутрішньо не призвело ні до яких виражених фармакокінетичних властивостей між флуконазолом та азитроміцином.

Бензодіазепіни (короткої дії)

При призначенні мідазоламу внутрішньо сумісно із застосуванням флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Якщо пацієнту, який отримує терапію флуконазолом, необхідно призначити препарат бензодіазепінового ряду, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження лікаря.

Цизаприд

При одночасному застосуванні флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, включаючи пароксизмальну шлункову тахікардію типу «пірует». Одночасне призначення 200 мг флуконазолу один раз на добу і 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значимого зростання концентрації цизаприду у плазмі крові і подовження інтервалу Q-T. Пацієнтам, які застосовують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

Циклоспорин

За даними кінетичного дослідження, у пацієнтів після трансплантації нирок флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину у сироватці крові. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому прийомі флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку не відзначали. При лікуванні флуконазолом рекомендується визначати концентрацію циклоспорину у сироватці крові.

Гідрохлортіазид

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували флуконазол, багаторазове застосування гідрохлортіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі крові на 40 %. Результати цих досліджень не дають підстав коригувати дозовий режим застосування флуконазолу у пацієнтів, які супутньо застосовують діуретики, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

Пероральні контрацептиви

Вивчення фармакокінетики комбінованого перорального контрацептиву сумісно з багаторазовим прийомом флуконазолу проводили на двох випробуваннях. При прийомі флуконазолу у дозі 50 мг/добу не було помічено ніякого суттєвого впливу на рівні гормонів, тоді як при прийомі 200 мг/добу спостерігалось збільшення площі під кривою концентрація-час (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %. У дослідженні при прийомі флуконазолу у дозі 300 мг один раз на тиждень площа під кривою концентрація-час (AUC) етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. Малоймовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів.

Фенітоїн

Одночасне призначення Флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну у плазмі крові до клінічно значущого ступеня. Якщо необхідне сумісне застосування двох препаратів, потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

Рифабутин

Повідомлялося про взаємодію флуконазолу та рифабутину, результатом якого було підвищення сироваткових рівнів останнього.

При одночасному призначенні флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту. Слід пильно наглядати за хворими, які отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

Рифампіцин

Одночасне призначення флуконазолу і рифампіцину призвело до зменшення AUC на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %.

У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

Препарати сульфонілсечовини

Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Флуконазолі пероральні препарати сульфонілсечовини можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

Такролімус

Находили повідомлення про взаємодію флуконазолу і такролімусу, внаслідок якої відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності.

Слід ретельно наглядати за хворими, котрі отримують такролімус і флуконазол одночасно.

Терфенадин

Враховуючи виникнення виражених аритмій, обумовлених подовженням інтервалу Q-T у пацієнтів, які отримували протигрибкові засоби групи азолів у сумісності з терфенадином, були проведені клінічні випробування. В одному випробуванні, у якому флуконазол призначили у дозі 200 мг/добу, подовження інтервалу Q-T не спостерігалися. В іншому випробуванні при застосуванні флуконазолу у добових дозах 400 та 800 мг було встановлено, що препарат значно підвищує концентрацію терфенадину у плазмі крові. Одночасне призначення флуконазола у дозах 400 мг/добу і вище з терфенадином протипоказано. Лікування флуконазолом у дозах нижче 400 мг/добу у сумісності з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

Теофілін.

Прийом флуконазолу у добовій дозі по 200 мг протягом 14 днів призвів до зниження середньої швидкості загального кліренсу теофіліну із плазми на 18 %.

При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих із підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

Зидовудин.

Кінетичні дослідження показали підвищення рівнів зидовудину, які були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт.

За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

Астемізол

Одночасне застосування флуконазолу з астемізолом чи іншими препаратами, метаболізм яких здійснюється ізоферментами системи цитохрому P450 може супроводжуватися підвищенням сироваткових концентрацій цих засобів. У разі відсутності достовірної інформації слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. За пацієнтами слід пильно спостерігати.

Дослідження взаємодії показали, що для флуконазолу, який приймається разом з їжею, циметидином, антацидами та застосовується одночасно з тотальним опроміненням всього організму після трансплантації кісткового мозку, практично не змінюються абсорбційні властивості. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому взаємодія є потенційно можливою.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флуконазол – представник нового класу триазольних протигрибкових засобів, потужний селективний інгібітор синтезу стеролів у клітинах грибів.

Флуконазол високоспецифічно діє на фунгальні ферменти, які залежать від цитохрому P450.

Показана активність флуконазолу при опортуністичних мікозах, у тому числі викликаних *Candida spp.*, включаючи генералізований кандидоз у тварин із пригніченим імунітетом; *Cryptococcus neoformans*; включаючи внутрішньочерепні інфекції; *Microsporium spp.* і *Tychothyton spp.*

Показана також активність флуконазолу на моделях ендемічних мікозів у тварин, зокрема при інфекціях, викликаних *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції) та *Histoplasma capsulatum* у тварин із нормальним і пригніченим імунітетом.

Відомі випадки суперінфекції, викликані видами *Candida*, іншими ніж *C. albicans*, які мають природну нечутливість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Такі випадки потребують альтернативної антимікотичної терапії.

Флуконазол в дозі 50 мг на день протягом 28 днів не впливає на концентрацію тестостерону в плазмі у чоловіків і концентрацію стероїдних гормонів у жінок дітородного віку.

Флуконазол у добовій дозі від 200 до 400 мг не чинить значного клінічного ефекту на рівень ендогенних стероїдів або на стимульовану АКТГ відповідь у здорових чоловіків добровольців. Перехресні дослідження з антипірином вказують на відсутність впливу флуконазолу в дозі 50 мг, при одноразовому або багаторазовому застосуванні, його на метаболізм.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо флуконазол добре всмоктується, рівні його в плазмі та загальна біодоступність перевищує 90 % рівнів флуконазолу в плазмі крові при внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування засобу. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30-90 хв після прийому флуконазолу натщесерце, а період напіввиведення складає приблизно 30 год. Концентрація в плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування флуконазолом (при прийомі 1 раз на добу).

Прийом у 1-й день ударної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дозволяє досягти рівноважної 90 % концентрації на 2-й день. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Ступінь зв'язування флуконазолу з білками плазми крові не перевищує 11-12 %.

Флуконазол добре проникає в усі біологічні рідини організму. Рівні флуконазолу у слині та мокротинні такі ж, як і концентрації його в плазмі крові. У хворих на грибковий менингіт рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % його концентрації в плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу в шкірі, вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс-дерма и в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри.

У дозі 50 мг один раз на добу концентрація флуконазолу через 12 днів становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування – 5,8 мкг/г. При застосуванні у дозі 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу у роговому шарі на 7-й день досягла 23,4 мкг/г, а через 7 днів після прийому другої дози – 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4-місячного застосування у дозі 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових нігтях і 1,8 мкг/г в уражених; через 6 місяців після закінчення терапії флуконазол все ще визначається в нігтях.

Препарат повністю виводиться нирками, причому приблизно 80 % введеної дози виявляється в сечі в незмінному вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну. Циркуючі метаболіти не виявлені.

Тривалий період напіввиведення із плазми крові (близько 30 год) дозволяє приймати флуконазол у дозі 150 мг одноразово при вагінальному кандидозі та застосування один раз на добу або 1 раз на тиждень при інших захворюваннях.

Фармакокінетичні параметри препарату у дітей

Вік дитини	Доза і кратність застосування, мг/кг	Період напіввиведення, год	AUC (мкг год/мл)
9 міс – 13 років	Одноразово 2 мг/кг	25,0	94,7
9 міс – 13 років	Одноразово 8 мг/кг	19,5	362,5
Середній вік 7 років	Багаторазово 3 мг/кг	15,5	41,6

Фармакокінетичні параметри флуконазолу у людей похилого віку.

В осіб віком 65 років або старше при одночасному прийомі 50 мг флуконазолу 1 раз на день та діуретиків величина *St_{ax}* становила 1,54 мкг/мл та була зареєстрована протягом 1,3 год після введення препарату. Середнє значення AUC (площа під кривою «концентрація-час») становила 76,4 ± 20,3 мкг год/мл, та середній період напіввиведення становив 46,2 год. Кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток відновленого препарату в незміненому вигляді в сечі (0-24 год, 22 %) та оцінки ниркового кліренса флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) для пацієнтів літнього віку були звичайно нижчими, ніж аналогічні показники в молодих волонтерів. Тому відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції в даній групі. Графік кінцевого періоду напіввиведення у кожній окремої особи проти кліренсу креатиніну, порівняно з кривою прогнозованого періоду напіввиведення кліренса креатиніну, отримані від звичайних осіб і осіб з різноманітними ступенями ниркової недостатності,

засвідчили, що 21 особа з 22 осіб потрапила в межі 95 % довірчого інтервалу кривих прогнозованого періоду напіввиведення кліренса креатиніну. Отримані результати відповідають гіпотезі, що вищі показники для фармакокінетичних параметрів, отриманих у пацієнтів літнього віку, порівняно зі здоровими молодими волонтерами-чоловіками, спостерігаються через знижену функцію нирок, що є природною в літньому віці.

Фармацевтичні властивості.

основні фізико-хімічні властивості:

50 мг – тверді желатинові капсули з білим корпусом і кришечкою зеленого кольору;

100 мг – тверді желатинові капсули з блакитним корпусом і кришечкою синього кольору.

Капсули містять порошок білого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 0С.

Упаковка.

По 7 капсул у блістері. По 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску.

По рецепту.

Виробник.

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

Місцезнаходження.

61010, Україна, м. Харків, вул. Гордієнківська, 1.