

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ФЛУКОНАЗОЛ
(FLUCONAZOL)

Склад:

діюча речовина: флуконазол; 1 мл розчину містить 2 мг флуконазолу;

допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування.

Код

АТС J02A C01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інфекції іншої локалізації (наприклад, легенів, шкіри). Лікування носіїв та хворих на СНІД, пацієнтів після трансплантацій органів та інших пацієнтів, які отримують терапію імуносупресантами.

Підтримуюча терапія з метою профілактики рецидивів криптококозу у хворих на СНІД.

Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивної кандидозної інфекції (ураження черевної порожнини, ендокарда, ока, дихальних та сечовидільних шляхів). Лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії та отримують цитостатичну та імуносупресивну терапію чи відчувають вплив інших факторів, що робить їх схильнішими до кандидозів.

Кандидоз слизових оболонок: ураження ротоглотки, стравоходу, неінвазивна бронхопульмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий та хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений зубним протезом). Як запобіжний засіб рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД.

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

Запобігання грибковій інфекції у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які схильні до таких інфекцій внаслідок хіміотерапії або променевої терапії.

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

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

Противоказання. Підвищена чутливість до флуконазолу та допоміжних речовин або до інших азольних речовин, подібних за хімічною структурою.

Однчасне призначення терфенадину протипоказане хворим, які лікуються Флуконазолом у дозі 400 мг на добу і більше.

Пацієнтам, яким уводиться Флуконазол, протипоказане призначення цизаприду.

Вагітність та період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Добова доза Флуконазолу залежить від природи та тяжкості фунгальної інфекції. Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату, має тривати до досягнення клініко-лабораторного ефекту. Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт, або з рецидивуючим орофарингеальним кандидозом, зазвичай потребують підтримуючої терапії для запобігання рецидиву. Терапія може бути розпочата 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 парентерально, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг один раз на добу. Тривалість терапії криптокової інфекції залежить від клінічної відповіді, але зазвичай триває щонайменше 6–8 тижнів для криптокового менінгіту.

З метою профілактики рецидиву криптокового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію Флуконазолом у дозі 200 мг/добу парентерально можна продовжувати (10-12 тижнів).

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 парентерально. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг/добу парентерально. Тривалість терапії залежить від клінічного ефекту.

При орофарингеальному кандидозі звичайна доза становить від 50 до 100 мг один раз на добу парентерально протягом 7–14 днів.

При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному із застосуванням зубних протезів, звичайна доза становить 50 мг один раз на добу протягом 14 днів, одночасно застосовують місцеві антисептичні засоби для протезу. При інших кандидозних інфекціях слизової (кандидозний езофагіт, неінвазивна бронхопультмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий кандидоз тощо), за виключенням 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 один раз на тиждень.

Для зменшення частоти виникнення повторного вагінального кандидозу можна застосовувати дозу 150 мг один раз на місяць. Тривалість лікування визначається індивідуально, але повинна бути в межах від 4 до 12 місяців. Деякі пацієнти можуть потребувати частішого застосування.

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

За наявності високого 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 підвищується понад 1000 в 1 мм^3 , лікування продовжують ще протягом 7 днів.

При шкірних інфекціях, що включають мікоз стоп, мікоз шкіри, паховий дерматомікоз і кандидозні інфекції, рекомендована доза становить 150 мг парентерально один раз на тиждень. Зазвичай лікування продовжується протягом 2–4 тижнів, але при мікозі стоп може тривати до 6 тижнів.

При різнобарвному лишайі рекомендована доза становить 300 мг раз на тиждень протягом 2 тижнів; окремим пацієнтам лікування може бути продовжено до трьох тижнів в тому ж дозуванні, тоді як для деяких пацієнтів може бути достатньою і разова доза від 300 до 400 мг. Альтернативний режим дозування – 50 мг парентерально один раз на добу протягом 2–4 тижнів. При мікозі нігтів рекомендована доза становить 150 мг один раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, доки не заміниться уражений ніготь (виросте здоровий ніготь). Цей процес може варіювати залежно від індивідуальних особливостей та віку пацієнта. При глибоких ендемічних мікозах можуть знадобитись дози препарату від 200 до 400 мг на добу аж до 2 років. Тривалість терапії – індивідуальна, але, як правило, становить 11–24 місяці для лікування кокцидіомікозу, 2–17 місяців – параккокцидіомікозу, 1–16 місяців – споротрихозу і 3–17 місяців – гістоплазмозу.

Діти

Тривалість терапії у дітей, як і при відповідних інфекціях у дорослих, залежить від клінічного та антимікотичного ефекту.

У дітей препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку 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 з 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.

Діти віком до 4 тижнів

У немовлят флуконазол виводиться з організму повільніше. У перші 2 тижні життя Флуконазол призначають у такій самій дозі (із розрахунку на 1 кг маси тіла), що й дітям старшого віку, але з інтервалами по 72 години. Дітям віком 3–4 тижні таку ж саму дозу вводять з інтервалами по 48 годин.

Особи літнього віку

У пацієнтів без 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 незміненому вигляді. 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 1.

Таблиця 1

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

Флуконазол вводять внутрішньовенно шляхом інфузії зі швидкістю не більше 10 мл/хв.

При переведенні з внутрішньовенного на пероральний прийом або навпаки немає необхідності змінювати добову дозу.

Побічні реакції.

Центральна нервова система: головний біль.

Травна система: біль у животі, діарея, метеоризм, нудота.

Печінка/жовчовидільна система: токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

Шкіра: висипання.

У деяких хворих, особливо у тих, які страждали на тяжкі захворювання (СНІД або рак), при лікуванні Флуконазолом спостерігались зміни показників крові, функцій нирок та печінки, однак клінічні прояви цих змін та їхній зв'язок із застосуванням розчину Флуконазолу не були встановлені.

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

Кровотворна та лімфатична системи: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Імунна система: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

Метаболічні процеси/особливості харчування: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Центральна та периферична нервова система: запаморочення, судоми, порушення смаку.

Серцево-судинна система: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

Травна система: порушення травлення, блювання.

Печінка/жовчовидільна система: недостатність печінки, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

Шкіра та її придатки: алопеція, ексфолювативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Передозування.

Проявляється галюцинаціями та параноїдальною поведінкою.

Лікування симптоматичне. Форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень Флуконазолу в плазмі приблизно на 50 %.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовують. В окремих випадках під час вагітності застосування препарату можливе тільки за наявності тяжких або загрожуючих життю форм грибкових інфекцій, у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

За необхідності застосування препарату під час лактації слід припинити годування груддю.

Діти.

Вікові обмеження щодо застосування препарату у дітей не описані.

Особливі заходи безпеки.

У поодиноких випадках застосування Флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки, у тому числі з фатальними наслідками.

Гепатотоксична дія Флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки її зникали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування Флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з Флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Дуже рідко зустрічались ексфолювативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД схильніші до тяжких шкірних реакцій.

Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, які можна пов'язати з Флуконазолом, препарат слід відмінити.

За хворими з інвазивними/системними грибковими інфекціями при появі висипань необхідно пильно спостерігати і відмінити Флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують одночасно Флуконазол у дозі менше 400 мг на добу разом із терфенадином у зв'язку з випадками тяжких аритмічних порушень.

У поодиноких випадках повідомлялося про виникнення анафілаксії внаслідок застосування Флуконазолу.

Вкрай рідко були виявлені випадки подовження QT-інтервалу і тріпотіння шлуночків у пацієнтів, які застосовують Флуконазол.

Флуконазол слід призначати з обережністю пацієнтам із даними потенційно проаритмічними станами.

Особливості застосування.

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

Сумісність

Флуконазол для внутрішньовенного введення сумісний із такими розчинами:

- розчин Рінгера;
- розчин Хартмана;
- розчин калію хлориду у декстрозі;
- 4,2 % розчин натрію бікарбонату;
- амінофузин;
- 0,9 % розчин натрію хлориду.

Флуконазол можна вводити в інфузійну систему разом з одним із перерахованих вище розчинів. Хоча випадки неспецифічної несумісності препарату з іншими засобами не описані, змішувати його з іншими препаратами перед інфузією не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом абои роботі з іншими механізмами. Досвід застосування Флуконазолу свідчить про те, що погіршення здатності керувати автомобілем та механізмами, пов'язане з прийманням препарату, малоімовірне. Але, враховуючи побічні реакції (запаморочення), слід бути обережними при керуванні автотранспортом та роботі, яка потребує підвищеної концентрації уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти.

У здорових чоловіків-добровольців, які застосовували варфарин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %.

У постреєстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, гематурію та мелену), 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.

Одночасне разове пероральне застосування азитроміцину у дозі 1200 мг внутрішньо і Флуконазолу в дозі 800 мг внутрішньо не призвело до жодних значимих фармакокінетичних взаємодій між Флуконазолом і азитроміцином. Не має значимого впливу на фармакокінетику при взаємодії Флуконазолу та азитроміцину.

Бензодіазепіни (короткої дії).

При призначенні мідазоламу внутрішньо застосування Флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення небажаних психомоторних реакцій.

Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу в капсулах, порівняно з флуконазолом, що вводився внутрішньовенно.

Якщо пацієнту, який отримує лікування Флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження.

Цизаприд.

При одночасному застосуванні Флуконазолу та цизаприду описані поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Одночасне призначення 200 мг Флуконазолу один раз на добу і 20 мг цизаприду чотири рази на добу призводило до значимого зростання концентрації цизаприду в плазмі крові і подовження інтервалу QT.

Пацієнтам, котрі отримують Флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

Циклоспорин.

За даними кінетичного дослідження, у реципієнтів пересаджених нирок Флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому прийомі Флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у реципієнтів кісткового мозку не відзначали. При лікуванні Флуконазолом рекомендується визначати концентрацію циклоспорину в крові.

Гідрохлортіазид.

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували Флуконазол, багаторазове застосування гідрохлортіазиду призводило до підвищення концентрації Флуконазолу в плазмі на 40 %. Вплив на цей показник не потребує зміни в дозуванні Флуконазолу у пацієнтів, які застосовують діуретики, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

Пероральні контрацептиви.

При прийомі 50 мг Флуконазолу 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 AUC етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. Малоімовірно, що багаторазовий прийом Флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих оральних контрацептивів.

Фенітоїн.

Одночасне призначення Флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну 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 якої було підвищення сироваткових рівнів останнього.

При одночасному призначенні Флуконазолу та рифабутину описані випадки увеїту.

Слід пильно спостерігати 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.

Флуконазол й пероральні сульфонілсечовинні препарати 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.

У зв'язку з випадками тяжких аритмічних порушень при одночасному застосуванні Флуконазолу та терфенадину були проведені дослідження щодо взаємодії цих препаратів.

У дослідженні при застосуванні Флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігали подовження інтервалу QT. При застосуванні доз 400 та 800 мг було показано, що Флуконазол у дозі 400 мг на добу і більше значно підвищує концентрації терфенадину в плазмі крові.

Одночасне призначення Флуконазолу в дозах 400 мг на добу і більше з терфенадином протипоказано.

Лікування Флуконазолом у дозах менше 400 мг на добу в поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

Теофілін.

Прийом Флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвів до зниження середньої швидкості кліренсу теофіліну із плазми на 18 %.

При лікуванні Флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їхній 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.

Застосування Флуконазолу у пацієнтів, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P₄₅₀, може супроводжуватись підвищеними концентраціями даних препаратів у сироватці крові. При відсутності достовірної інформації слід діяти обережно під час одночасного призначення Флуконазолу. За пацієнтами слід пильно спостерігати.

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.

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

Досліджена також активність флуконазолу на моделях ендемічних мікозів у тварин, зокрема при інфекціях, спричинених *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції) та *Histoplasma capsulatum* у тварин з нормальним і пригніченим імунітетом.

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

Флуконазол є високоспецифічним до цитохрому P₄₅₀ залежних фунгальних ферментів. Флуконазол у 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 досліді з антипірином вказують на відсутність впливу флуконазолу в дозі 50 мг при одноразовому або багаторазовому застосуванні його на метаболізм.

Фармакокінетика.

Концентрація препарату в плазмі крові є пропорційною дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування препаратом при багаторазовому застосуванні один раз на день.

Введення першого дня ударної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дозволяє досягти рівноважної 90 % концентрації вже на другий день. Фактичний об'єм розподілу препарату наближається до загального об'єму води в організмі.

Ступінь зв'язування флуконазолу з білками крові не перевищує 11-12 %.

Флуконазол досягає високої проникної здатності в усіх досліджуваних рідинних середовищах

організму. Рівні препарату у слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрації його в плазмі крові. У хворих на грибковий менінгіт рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % його концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу в шкірі, вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс-дерма і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри. При застосуванні препарату в дозі 50 мг один раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів становила 73 мкг/г і через 7 днів після припинення лікування концентрація становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг один раз на тиждень концентрація флуконазолу в роговому шарі на 7-й день становила 23,4 мкг/г і через 7 днів після другої дози – 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4-х місяців приймання 150 мг один раз на тиждень була 4,05 мкг/г у здорових і 1,8 мкг/г - у хворих нігтях; флуконазол визначався в пробах нігтів через 6 місяців після закінчення лікування.

Препарат виводиться, в основному, нирками, причому приблизно 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому вигляді.

Період напіввиведення із плазми крові становить 30 годин при пероральному застосуванні у дозі 150 мг одноразово. Це дозволяє вводити флуконазол одноразово при вагінальному кандидозі та застосовувати один раз на добу або один раз на тиждень при інших захворюваннях.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу у дітей

Таблиця 2.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу при внутрішньовенному застосуванні у дітей.

Вік дитини	Доза препарату (мг/кг)	Період напіввиведення (год)	Площа під кривою концентрація–час (AUC, мкг х год/мл)
11 днів – 11 міс.	Одноразово 3 мг/кг	23,0	110,1
5–15 років	Багаторазово 2 мг/кг	17,4*	67,4*
5–15 років	Багаторазово 4 мг/кг	15,2*	139,1*
5–15 років	Багаторазово 8 мг/кг	17,6*	196,7*

Примітка: * – дані, отримані в останній день введення препарату.

Передчасно народженим дітям (термін гестації – приблизно 28 тижнів) флуконазол вводили внутрішньовенно у дозі 6 мг/кг кожну третю добу максимум 5 діб, доки новонароджені залишалися у відділенні інтенсивної терапії. Середній період напіввиведення препарату досягав 74 (44–185) годин на 1-й день, зі зменшенням до 53 (30–131) годин на 7-й день та до 47 (27–68) годин – на 13-й.

AUC становила 271 (інтервал 173–385) на 1-й день, зростала до середнього показника 490 (інтервал 292–734) на 7-й день і знижувалась до середнього показника 360 (інтервал 167–566) на 13-й день.

Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (інтервал 1070–1470) на 1-й день, що зростав із часом до середнього показника 1184 (інтервал 510–2130) на 7-й день і до 1328 (інтервал 1040–1680) - на 13-й день.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу у людей літнього віку

Однчасне призначення діуретиків значимо не впливає на показники AUC або C_{max} , крім того, кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток відновленого препарату в незміненому вигляді в сечі (0–24 години, 22 %) та оцінки ниркового кліренсу флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) для пацієнтів літнього віку були звичайно нижчими, ніж аналогічні показники в молодших здорових добровольців. Тому відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції у даної вікової групи.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Несумісність.

При внутрішньовенному введенні препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Упаковка.

По 100 мл препарату у контейнерах, по 1 контейнеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Сполучене Королівство.

Виробник.

Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

Місцезнаходження.

Хашра № 520, Бхагванпур, Руркі, Харідвар, Індія; 69-А Міттал Чембарс, Наріман Поїнт, Мумбаї-400021, Індія.