

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування препарату

ДИФЛЮКАН®**(DIFLUCAN®)****Склад:***діюча речовина:* флуконазол; 1 капсула містить 50 мг або 100 мг флуконазолу;*допоміжні речовини:* лактоза, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат.**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, шкіри, легенів). Лікування носіїв та хворих на СНІД, пацієнтів після трансплантацій 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 та інші форми інвазивної кандидозної інфекції (враження черевної порожнини, ендокарда, ока, дихальних та сечовидільних шляхів). Лікування пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії та отримують цитостатичну та імуносупресивну терапію чи перебувають під впливом інших факторів, що робить їх більш схильними до кандидозів.

Кандидоз слизових оболонок: враження ротоглотки, стравоходу, неінвазивна бронхопульмональна інфекція, кандидурия, шкірно-слизовий та хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз спричинений зубним протезом). Лікування носіїв та хворих на СНІД. 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).

Попередження грибової інфекції в пацієнтів із злякисними новоутворами, які схильні до таких інфекцій внаслідок 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 неушкодженою імунною системою, кокцидіомікоз, паракокцидіомікоз, споротрихоз і гістоплазмоз.

Противоказання. Дифлюкан 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 Дифлюканом. Пацієнтам, які отримують Дифлюкан, протипоказане призначення цизаприду.

Період лактації та вагітність: 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 грибової 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 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, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг один раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від клінічного та антимікотичного ефекта, але звичайно продовжується ще найменш 6–8 тижнів для криптококового менінгіту.

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 з тяжкими порушеннями імунної функції.

При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному із зубними протезами, звичайна доза становить 50 мг один 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 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.

При вагінальному кандидозі Дифлюкан приймають одноразово в дозі 150 мг.

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

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

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 перевищує 1000 в 1 мм³, лікування продовжують ще протягом 7 днів.

Проти шкірних інфекцій, що включають лишай мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз і кандидозні інфекції, рекомендована доза становить 150 мг один раз на тиждень або 50 мг один 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 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.

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 зостаються неправильної форми.

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

Діти віком старше 5 років

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

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 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

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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

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

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

Центральна нервова система: головний біль.

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

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

Шкіра: висип.

У деяких хворих, особливо у таких, котрі страждали на тяжкі захворювання (СНІД або рак), при лікуванні флуконазолом спостерігались зміни показників крові, функцій нирок та печінки, однак клінічні прояви цих змін та їх зв'язок із застосуванням Дифлюкан не були встановлені.

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

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

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

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

Центральна та периферична нервові системи: запаморочення, судоми, порушення смаку.

Серцева система: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

Травна система: порушення травлення, блювання.

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

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

Передозування. Повідомлялося про окремі випадки передозування флуконазолу. Так, у 42-річного пацієнта, інфікованого вірусом імунодефіциту людини, після прийому 8200 мг флуконазолу спостерігалися галюцинації та ексгібіційна параноїдна поведінка. Хворий був госпіталізований, його стан нормалізувався за 48 годин. У разі передозування рекомендуються 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 в плазмі 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 пороків у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше застосовували флуконазол у високих дозах (400–800 мг на добу) з приводу кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та прийомом флуконазолу не встановлений.

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних за винятком грибкових інфекцій, які потенційно загрожують життю (коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик для плода). При застосуванні у період лактації 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 прийомом флуконазолу, не відзначено явної залежності їх від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого. 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 більш тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко зустрічались ексфолюативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являється висип, який можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.

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

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

Окремі азолі, включаючи флуконазол, впливають на подовження інтервалу QT на ЕКГ. Під час післяреєстраційних клінічних випробувань флуконазолу були зареєстровані поодинокі випадки подовження QT та випадки пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які застосовували флуконазол. Ці повідомлення містили дані про тяжко хворих пацієнтів при наявності багаточисельних факторів ризику, органічні захворювання серця, порушення електролітного обміну та необхідність терапії супутніх захворювань, що могла би бути чинником, яка могла сприяти виникненню даних порушень.

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

Особливості застосування.

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 іншими механізмами. Досвід використання флуконазолу свідчить про те, що погіршення здатності керувати автомобілем та механізмами, пов'язане з прийомом препарату, малоімовірне.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Антикоагулянти

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

Не було зареєстровано значущих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом та азитроміцином (досліджувалася група із 18 здорових добровольців, які приймали 1200 мг азитроміцину та 800 мг флуконазолу перорально).

Бензодіазепіни (короткої дії)

При призначенні мідазолamu внутрішньо застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазолamu 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, 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. 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 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 %. 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

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 площа під кривою концентрація-час (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 пероральних контрацептивів.

Фенітоїн

Одночасне призначення Дифлюкану 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 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 сульфонілсечовинних препаратів (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців.

Флуконазол і 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 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

Застосування флуконазолу в пацієнтів, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P₄₅₀, може супроводжуватися 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, 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 є високоспецифічним до цитохром P₄₅₀ залежних фунгальних ферментів.

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 dermatitides*, *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 не чутливість 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 досліді з антипірином вказують на відсутність впливу флуконазолу в дозі 50 мг, при одноразовому або багаторазовому застосуванні, його на метаболізм.

Фармакокінетика. Фармакокінетичні властивості флуконазолу при внутрішньовенному чи пероральному застосуванні є подібними.

Після прийому внутрішньо флуконазол добре всмоктується, рівні його в плазмі та загальна біодоступність перевищують 90 % від рівнів флуконазолу в плазмі при внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при прийомі внутрішньо. Концентрація у плазмі крові досягає максимальної величини через 0,5–1,5 години після прийому флуконазолу натщесерце. Період напіввиведення у плазмі становить близько 30 годин. Концентрація лікарського засобу у плазмі є пропорційною дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування препаратом, при багатоденному застосуванні один раз на день. Введення в перший день ударної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу, дозволяє досягти рівноважної 90 % концентрації вже на другий день. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Зв'язування з білками плазми є відносно низьким (11-12 %).

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. Рівні препарату у слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрації його в плазмі крові. У хворих на грибовий менінгіт 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 і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри.

У 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. У дозі 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 була 7,1 мкг/г.

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

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

Тривалий період напіввиведення із плазми крові, який становить 30 год. при пероральному застосуванні у дозі 150мг одноразово, дозволяє вводити флуконазол одноразово при вагінальному кандидозі та застосовувати один раз на добу або один раз на тиждень при інших захворюваннях.

У дослідженнях при порівнянні концентрацій препарату в слині та плазмі при одноразовому прийомі флуконазолу в дозі 100 мг у вигляді капсул або пероральної суспензії. Максимальна концентрація флуконазолу в слині реєстрували через 5 хвилин після прийому суспензії.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу у дітей при пероральному застосуванні.

Вік дитини	Доза препарату (мг/кг)	Період напіввиведення (год)	Площа під кривою концентрація-час (AUC, мкг·год/мл)
9 місяців –13 років	Одноразово перорально 2 мг/кг	25,0	94,7
9 місяців –13 років	Одноразово перорально 8 мг/кг	19,5	362,5
Середній вік 7 років	Багаторазово перорально 3 мг/кг	15,5	41,6

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 перший день, зі зменшенням до 53 (30 –131) годин на сьомий день та до 47 (27 –68) годин – на тринадцятий.

Площа під кривою (мкг·год/мл) 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) складав 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

В осіб віком 65 років або старше при одночасному прийомі 50 мг флуконазолу один 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.

Фармакокінетичні параметри мали дещо вищі показники, ніж зареєстровані у молодих осіб. Супутній прийом діуретиків не мав значимого впливу на AUC та C_{max}. 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 молодших волонтерів. Тому, відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції в даній групі. Графік кінцевого періоду напіввиведення в кожній окремій особі проти кліренса 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 характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: 50 мг – біло-голубі, непрозорі капсули (№4), марковані логотипом Pfizer і надписом FLU-50, які містять білий порошок; 100 мг – біло-голубі, непрозорі капсули (№2), марковані логотипом Pfizer і надписом FLU-100, які містять білий порошок.

Несумісність. Не виявлено.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. Дифлюкан 50 мг, 100 мг – 7 капсул у блістерній упаковці, один блістер у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Пфайзер Пі.Джі.Ем., Франція.

Місцезнаходження. Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France.(Франція).