Инструкция по применению
Дифлюкан Капсулы 150 мг 4 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Франция
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: без рецепта
Действующее вещество: Флуконазол
Количество в упаковке: 4
Дозировка действующего вещества: 150 мг

Действующее вещество

Флуконазол

Состав

Капсулы, состав (1 капс.): #### Активное вещество: флуконазол - 150 мг #### Вспомогательные вещества: лактоза - 149,123 мг; кукурузный крахмал - 49,5 мг; кремния диоксид коллоидный - 0,352 мг; магния стеарат - 3,173 мг; натрия лаурилсульфат - 0,352 мг #### Состав капсул: для дозировки 150 мг: титана диоксид (Е 171) - 1,47%, желатин - до 100%; краситель синий патентованный (Е 131) - 0,03% чернила для нанесения маркировки на капсулы: шеллаковая глазурь - 63%; оксид железа черный (Е 172) - 25%; N-бутиловый спирт - 8,995%; промышленный метилированный спирт 74 ОР - 2%; соевый лецитин - 1%; противопенный компонент DC - 0,005% 1510

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Имеет сходные фармакокинетические параметры при в/в введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, уровни его в плазме (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме при в/в введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при приеме внутрь.

Cmax в плазме достигается через 0,5–1,5 ч после приема флуконазола натощак, а T 1/2 составляет около 30 ч. Концентрация в плазме пропорциональна дозе. 90% Css достигается к 4–5-му дню лечения препаратом (при многократном приеме 1 раз в сутки). Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90% Css ко 2-му дню. Vd приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками - низкое (11–12%). Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме. У больных грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций в плазме. 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 1 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 1 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 1 раз в неделю составляет 4,05 мкг/г - в здоровых и 1,8 мкг/г - в пораженных ногтях; через 6 мес после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях. 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 T 1/2 из плазмы позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз в сутки или 1 раз в неделю - при других показаниях. При сравнении концентраций в слюне и плазме после однократного приема 100 мг флуконазола в форме капсулы и суспензии (полоскание, сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что Cmax флуконазола в слюне при приеме суспензии наблюдалась через 5 мин после приема и в 182 раза превышала таковую после приема капсулы (достигалась через 4 ч). Примерно через 4 ч концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. AUC(0–96) в слюне была значительно выше при приеме суспензии, чем капсулы. Существенных различий скорости выведения из слюны или показателей фармакокинетики в плазме при использовании двух лекарственных форм не выявлено. #### Фармакокинетика у детей У детей были получены следующие фармакокинетические параметры: Возраст Доза, мг/кг T 1/2, ч AUC, мкг·ч/мл 11 дней - 11 мес Однократно, в/в, 3 мг/кг 23 110,19 мес - 13 лет Однократно, внутрь, 2 мг/кг 25 94,79 мес - 13 лет Однократно, внутрь, 8 мг/кг 19,5 362,55–15 лет Многократно, в/в, 2 мг/кг 17,4* 67,4*5–15 лет Многократно, в/в, 4 мг/кг 15,2* 139,1*5–15 лет Многократно, в/в - 8 мг/кг 17,6* 196,7*Средний возраст 7 лет Многократно, внутрь - 3 мг/кг 15,5 41,6*Показатель, отмеченный в последний день Недоношенным детям

(около 28 нед развития) флуконазол вводился в/в в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в отделении интенсивной терапии. Средний T 1/2 составил 74 ч (44–185 ч) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день - в среднем до 53 ч (30–131 ч) и на 13-й день - в среднем до 47 ч (27–68 ч). Значения AUC составляли 271 мкг·ч/мл (173–385 мкг·ч/мл) в 1-й день, затем увеличились до 490 мкг/ч·мл (292–734 мкг·ч/мл) на 7-й день и снизились в среднем до 360 мкг·ч/мл (167–566 мкг·ч/мл) к 13-му дню. Vd составил 1183 мл/кг (1070–1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (510–2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (1040–1680 мл/кг) - на 13-й день. Фармакокинетика у пожилых пациентов При однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь пожилыми пациентами в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, установлено, что Cmax в плазме достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC - (76,4±20,3) мкг ч/мл, а средний T 1/2 - 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и Cmax. Cl креатинина (74 мл/мин), процент препарата, выводимого с мочой в неизмененном виде (0–24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл /мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Более высокие значения фармакокинетических параметров у пожилых пациентов, принимающих флуконазол, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

Способ применения и дозы

\\#### Капсулы: внутрь, проглатывая целиком. Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противоинфекционную терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными. Флуконазол можно принимать внутрь или вводить в/в путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин. Выбор способа введения зависит от клинического состояния больного. При переводе пациента с в/в на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется. В растворе для в/в введения флуконазол растворен в 0,9% растворе натрия хлорида; в каждых 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль Na+ и Cl-. Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости. Суточная доза Дифлюкана зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При вагинальном кандидозе в большинстве случаев эффективен однократный прием препарата. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или

лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия. #### Применение у взрослых. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в 1-й день обычно назначают 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200–400 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6–8 нед. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию Дифлюканом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.2. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза обычно составляет 400 мг в 1-й день, затем по 200 мг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта, доза может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.3. При орофарингеальном кандидозе препарат обычно назначают по 50–100 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 дней. При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом оральном кандидозе, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно назначают в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза. При других кандидозных инфекциях слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза, см. ниже), например эзофагите, неинвазивных бронхо-легочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек и т.д., эффективная доза обычно составляет 50–100 мг/сут при длительности лечения 14–30 дней. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии Дифлюкан может быть назначен по 150 мг 1 раз в неделю. При вагинальном кандидозе Дифлюкан назначают однократно внутрь в дозе 150 мг.Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение препарата. Применение однократной дозы детям младше 18 лет и пациентам старше 60 лет без предписания врача не рекомендуется. При баланите, вызванном Candida, Дифлюкан назначают однократно в дозе 150 мг внутрь. Для профилактики кандидоза рекомендуемая доза Дифлюкана составляет 50–400 мг 1 раз в сутки, в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для больных с высоким риском генерализованной инфекции, например с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз в сутки. Дифлюкан назначают за

несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм3, лечение продолжают еще 7 дней. При инфекциях кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и при кандидозных инфекциях рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии обычно составляет 2–4 нед, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 нед). При отрубевидном лишае рекомендуемая доза составляет 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед; некоторым больным требуется третья доза 300 мг/нед, в то время как для отдельных больных оказывается достаточно однократного приема 300–400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 нед. При tinea unguium (онихомикозе) рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3–6 и 6–12 мес соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.7. При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200–400 мг/сут в течение 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 Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Дифлюкан применяют ежедневно, 1 раз в сутки. При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза Дифлюкана составляет 3 мг/кг /сут. В первый день с целью более быстрого достижения постоянных Css может быть назначена ударная доза 6 мг/кг. Для лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции рекомендуемая доза составляет 6–12 мг/кг/сут, в зависимости от тяжести заболевания. Для профилактики грибковых инфекций у больных с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат назначают по 3–12 мг/кг/сут, в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозировку для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозировку для больных с почечной недостаточностью). #### Применение у детей в возрасте 4 нед и менее У новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые 2 нед жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч. Детям в возрасте 3 и 4 нед ту же дозу вводят с интервалом 48 ч. #### Применение у пожилых людей При отсутствии признаков почечной

недостаточности препарат назначают в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (Cl креатинина 50 100%<50 (без диализа) 50% Регулярный диализ 100% (после каждого диализа) #### Инструкция по приготовлению суспензии для приема внутрь Инструкция по приготовлению суспензии: к содержимому 1 флакона с порошком для приготовления суспензии добавить 24 мл воды и тщательно взболтать. Перед каждым применением взбалтывать.

Противопоказания

* повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой * одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. «Взаимодействие») * одновременное применение цизаприда (см. «Взаимодействие») #### С осторожностью: * нарушение показателей функции печени на фоне применения флуконазола * появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными /системными грибковыми инфекциями * одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут * потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия)

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и контролируемых исследований беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых в течение 3 мес и более получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут) по поводу кокцидиоидомикоза. Связь между этими нарушениями и приемом флуконазола не установлена. Во время беременности применение флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. Поэтому женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции. Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его назначение женщинам в период лактации не рекомендуется.

Побочные действия

Переносимость препарата обычно очень хорошая. Наиболее часто в клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях Дифлюкана отмечали следующие побочные реакции: #### Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение*, судороги*, изменение вкуса*. #### Со стороны пищеварительного тракта: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия*, рвота*. #### Со стороны печени: гепатотоксичность, включая редкие случаи с летальным исходом, повышение уровня ЩФ, билирубина, сывороточного уровня АЛТ и АСТ, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, желтуха*. #### Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, алопеция*, эксфолиативные кожные заболевания*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический некролиз эпидермиса. #### Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы*: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения. #### Со стороны иммунной системы*: анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивницу, зуд). #### Со стороны ССС*: увеличение интервала QT на ЭКГ, мерцание/трепетание желудочков (см. Раздел «Особые указания»). #### Метаболические/трофические нарушения*: повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия. У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении Дифлюканом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. Раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Симптомы: имеются сообщения о передозировке флуконазола, и в одном случае у 42-летнего ВИЧ-инфицированного больного после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение. Больной был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 ч. #### Лечение: симптоматическое лечение (в т.ч. поддерживающие меры и промывание желудка). Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

Взаимодействие с другими препаратами

Антикоагулянты. Как и другие противогрибковые средства - производные азола, флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает ПВ (на 12%), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и ЖКТ, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты,

необходимо постоянно контролировать ПВ. #### Азитромицин. При одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. Бензодиазепины (короткого действия). После приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина. #### Цизаприд. При одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. Мерцание /трепетание желудочков (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан. #### Циклоспорин. У пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется мониторировать концентрацию циклоспорина в крови. #### Гидрохлортиазид. Многократное применение гидрохлортиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать. #### Пероральные контрацептивы. При одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола раз в неделю - AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных противозачаточных средств. #### Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке. #### Рифабутин. Одновременное

применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. #### Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25% и длительности T 1/2 флуконазола на 20%. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола. Препараты сульфонилмочевины. Флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению T 1/2 пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии. #### Такролимус. Одновременное применение флуконазола и такролимуса приводит к повышению сывороточных концентраций последнего. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус и флуконазол, следует тщательно наблюдать. #### Терфенадин. При одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (см. Раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем. #### Теофиллин. При одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и при необходимости скорректировать терапию соответствующим образом. #### Зидовудин. При одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение концентраций зидовудина, которое, вероятно, обусловлено снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больных СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%). При применении у ВИЧ-инфицированных пациентов зидовудина в дозе 200 мг каждые 8 ч в течение 7 дней в сочетании с флуконазолом в дозе 400 мг/сут или без него с интервалом в 21 день между двумя схемами установлено значительное повышение AUC зидовудина (74%) при одновременном применении с флуконазолом.

Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. Одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р 450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. При одновременном назначении флуконазола, в случае отсутствия достоверной информации, необходимо соблюдать осторожность. Больных следует тщательно наблюдать. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с ЛС в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими ЛС специально не изучалось, но оно возможно.

Особые указания

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Больных, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы. Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем

(см. «Взаимодействие»). Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание/трепетание желудочков отмечали очень редко у серьезно больных со множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении Дифлюкана 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу. Дифлюкан, раствор для в/в введения, совместим со следующими растворами: _20% раствор глюкозы* раствор Рингера * раствор Хартманна * раствор калия хлорида в глюкозе * 4,2% раствор натрия бикарбоната * аминофузин * изотонический физиологический раствор_ _ Дифлюкан можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется. #### Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Опыт применения Дифлюкана свидетельствует о том, что нарушение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с применением препарата, маловероятно. _