Дифлюкан



Код АТХ:

- J02AC01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Флуконазол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, с бирюзовой крышкой и белым корпусом, с маркировкой в виде логотипа "Pfizer" и "FLU-50" черного цвета; содержимое капсул - порошок от белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
флуконазол	50 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 49.708 мг, крахмал кукурузный - 16.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.117 мг, магния стеарат - 1.058 мг, натрия лаурилсульфат - 0.117 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид (E171) - 4.47%, краситель синий патентованный (E131) - 0.03%, желатин - до 100%.
Состав чернил: шеллаковая глазурь - 63%, железа оксид черный (E172) - 25%, N-бутиловый спирт - 8.995%, промышленный метилированный спирт 74ОР - 2%, лецитин соевый - 1%, противопенный компонент DC1510 - 0.005%.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

◊ ***Капсулы*** твердые желатиновые, №1, с бирюзовыми крышкой и корпусом, с маркировкой в виде логотипа "Pfizer" и "FLU-150" черного цвета; содержимое капсул - порошок от белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
флуконазол	150 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 149.123 мг, крахмал кукурузный - 49.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.352 мг, магния стеарат - 3.173 мг, натрия лаурилсульфат - 0.352 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид (E171) - 1.47%, краситель синий патентованный (E131) - 0.03%, желатин - до 100%.
Состав чернил: шеллаковая глазурь - 63%, железа оксид черный (E172) - 25%, N-бутиловый спирт - 8.995%, промышленный метилированный спирт 74ОР - 2%, лецитин соевый - 1%, противопенный компонент DC1510 - 0.005%.

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
4 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
4 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, свободный от видимых загрязнений.

	1 мл готовой сусп.
флуконазол	10 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная - 4.2 мг, натрия бензоат - 2.37 мг, камедь ксантановая - 2.03 мг, титана диоксид (E171) - 1 мг, сахароза - 576.23 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1 мг, натрия цитрата дигидрат - 3.17 мг, ароматизатор апельсиновый (содержит апельсиновое эфирное масло, мальтодекстрин и воду) - 10 мг.

50 мг - флаконы пластиковые объемом 5 мл (1) в комплекте с мерной ложкой - пачки картонные.

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
флуконазол	2 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 9 мг, вода д/и - до 1 мл.

50 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
100 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
200 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат триазольного ряда, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Показана активность флуконазола in vitro и при клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: Candida alhicans, Candida glabrata (многие штаммы умеренно чувствительны), Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus neoformans.

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

При приеме внутрь и при в/в введении флуконазол проявлял активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных Candida spp. (включая генерализованный кандидоз у животных со сниженным иммунитетом), Cryptococcus neoformans (включая внутричерепные инфекции), Microsporum spp. и Trychoptyton spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis (включая внутричерепные инфекции) и Histoplasma capsulatum у животных с нормальным и со сниженным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450. Терапия флуконазолом по 50 мг/сут в течение до 28 суток не влияет на концентрацию тестостерона в плазме у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывал клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию АКТГ у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

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

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

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

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

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

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

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и при приеме внутрь.

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его уровни в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме крови при в/в введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию при приеме внутрь. C_{max} достигается через 0.5-1.5 ч после приема флуконазола натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе.

Распределение

90% C_{ss} достигается к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме 1 раз/сут).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь C_{ss} 90% ко 2-му дню.

V_d приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови.

У больных грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его уровней в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - только 5.8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед. концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 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/нед. составила 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 мес после завершения терапии флуконазол по-прежнему определялся в ногтях.

При сравнении концентраций в слюне и плазме крови после однократного приема флуконазола в дозе 100 мг в форме капсулы и суспензии для приема внутрь (полоскание и сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что C_{max} флуконазола в слюне после приема суспензии наблюдалась через 5 мин и в 182 раза превышала C_{max} в слюне после приема капсулы (достигалась через 4 ч). Примерно через 4 ч концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. Средняя AUC_{0-96} в слюне была значительно выше при приеме суспензии, чем капсулы. Существенных различий скорости выведения из слюны или показателей фармакокинетики в плазме крови при применении флуконазола в виде двух форм выпуска не выявлено.

Метаболизм и выведение

Флуконазол выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживают в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален КК. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

$T_{1/2}$ из плазмы составляет около 30 ч. Длительный $T_{1/2}$ из плазмы позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз/сут или 1 раз/нед. при других показаниях.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Таблица. Фармакокинетические параметры флуконазола у **детей**

Возраст	Доза	$T_{1/2}$ (ч)	AUC (мкг×ч/мл)
11 дней-11 мес	однократно в/в 3 мг/кг	23	110.1
9 мес-13 лет	однократно внутрь 2 мг/кг	25.0	94.7
	однократно внутрь 8 мг/кг	19.5	362.5
5-15 лет	многократно в/в 2 мг/кг	17.4*	67.4*
	многократно в/в 4 мг/кг	15.2*	139.1*
	многократно в/в 8 мг/кг	17.6*	196.1*
Средний возраст 7 лет	многократно внутрь 3 мг/кг	15.5	41.6

* - показатель, отмеченный в последний день.

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили в/в в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в ОИТ. Средний $T_{1/2}$ составил 74 ч (в пределах 44-185 ч) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 ч (в пределах 30-131 ч) и на 13-й день в среднем до 47 ч (в пределах 27-68 ч).

Значения AUC составляли 271 мкг×ч/мл (в пределах 173-385 мкг×ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг×ч/мл (в пределах 292-734 мкг×ч/мл) на 7-й день и снизились в среднем до 360 мкг×ч/мл (в пределах 167-566 мкг×ч/мл) к 13-му дню.

V_d составил 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13-й день.

У **пациентов пожилого возраста (65 лет и старше)** при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь (в некоторых случаях с одновременным применением диуретика) установлено, что C_{max} достигалась через 1.3 ч после приема и составляла 1.54 мкг/мл, средние значения AUC 76.4±20.3 мкг×ч/мл, средний $T_{1/2}$ составлял 46.2 ч.

Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременное применение диуретиков не вызывало выраженного изменения AUC и C_{max}. КК (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.

Показания к применению:

— криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в т.ч. у больных с нормальным иммунным ответом и у больных СПИД, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИД;

— генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в т.ч. у больных со злокачественными опухолями, находящихся в ОИТ и получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;

— кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые оболочки полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в т.ч. у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;

— генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;

— профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к развитию таких инфекций в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;

— микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикозы и кожные кандидозные инфекции;

— глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Относится к болезням:

- Баланит
- Бронхит
- Вагинит
- Инфекции
- Лишай
- Менингит
- Микоз
- Опухоли
- Отрубевидный лишай
- Эндокардит

Противопоказания:

— одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более;

— одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин;

— дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для порошка для приготовления суспензии);

— непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы (для капсул);

— детский возраст до 3 лет (для капсул);

— повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой.

С *осторожностью* назначают препарат при нарушениях показателей функции печени, при нарушении функции почек, при появлении сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, при потенциально проаритмических состояниях у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

Способ применения и дозы:

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Суточная доза флуконазола 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 грибковой инфекции. Больным СПИД и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия.

Взрослым при *криптококковом менингите и криптококковых инфекциях* другой локализации в первый день назначают в среднем 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 раз/сут. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель.

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД* после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.

При *кандидемии, диссеминированном кандидозе* и других инвазивных кандидозных инфекциях доза составляет в среднем 400 мг в первые сутки, а 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.

При *орофарингеальном кандидозе* препарат назначают в среднем по 50-100 мг 1 раз/сут на 7-14 дней. При необходимости, у больных с выраженным снижением иммунитета, лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат назначают в средней дозе 50 мг 1 раз/сут в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

При *других кандидозных инфекциях слизистых оболочек* (за исключением генитального кандидоза), например эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек, эффективная доза составляет в среднем 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней.

Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИД* после завершения полного курса первичной терапии флуконазол может быть назначен по 150 мг 1 раз/нед.

При *вагинальном кандидозе* флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг.

Для *снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза* препарат можно применить в дозе 150 мг 1 раз/мес. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение. Применение препарата в однократной дозе у детей в возрасте до 18 лет и пациентов старше 60 лет без назначения врача не рекомендуется.

При *баланите, вызванном Candida spp.*, флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

Для *профилактики кандидоза* рекомендуемая доза флуконазола составляет 50-400 мг 1 раз/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Дифлюкан назначают за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При *инфекциях кожи*, *включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и кандидозных инфекциях*, рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз/нед. или 50 мг 1 раз/сут. Длительность терапии в обычных случаях 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/нед. в течение 2 недель; некоторым больным требуется третья доза 300 мг/нед., в то время как для некоторых больных оказывается достаточным однократный прием препарата в дозе 300-400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг 1 раз/сут в течение 2-4 нед.

При *онихомикозе* рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз/нед. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 мес 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.

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 при кокцидиоидомикозе - 11-24 мес, при паракокцидиоидомикозе - 2-17 мес, при споротрихозе - 1-16 мес и при гистоплазмозе - 3-17 мес.

У **детей**, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Суточная доза для детей не должна превышать таковую для взрослых. Дифлюкан применяют ежедневно 1 раз/сут.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза препарата Дифлюкан составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций.

Для лечения *генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции* рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для *подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИД* рекомендованная доза препарата Дифлюкан составляет 6 мг/кг/сут.

Для *профилактики грибковых инфекций у больных со сниженным 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.

При применении препарата у **детей в возрасте 4 недель и менее** следует иметь в виду, что у новорожденных флуконазол выводится медленно.

В **первые 2 недели 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 недель жизни ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

У **пациентов пожилого возраста** при отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в средней дозе. **Пожилым пациентам с почечной недостаточностью (КК<50 мл/мин)** требуется коррекция режима дозирования.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном приеме изменение дозы не требуется. У **пациентов (включая детей) с нарушениями функции почек** при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после этого суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице.

КК (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого сеанса диализа

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

Имеются ограниченные данные о применении флуконазола у пациентов с **недостаточностью функции печени**. В связи с этим, при применении препарата Дифлюкан у данной категории пациентов следует соблюдать осторожность.

Правила использования препарата

Флуконазол можно принимать внутрь (в форме капсул и суспензии) или вводить в/в (в форме раствора для в/в введения) путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин; выбор пути введения зависит от клинического состояния больного. При переводе пациента с в/в введения на прием препарата внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Капсулы следует проглатывать целиком.

При приготовлении суспензии для приема внутрь к содержимому одного флакона следует добавить 24 мл воды и тщательно взболтать. Перед каждым применением суспензию следует взбалтывать.

Раствор препарата для в/в введения содержит 0.9% раствор 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.

Побочное действие:

Наиболее часто встречались побочные эффекты, которые были зарегистрированы в клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях препарата Дифлюкан.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия*, рвота*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, гепатотоксичность (в некоторых случаях с летальным исходом), повышение концентрации билирубина, сывороточной активности АЛТ и АСТ, ЩФ, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, желтуха*, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:* увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия, в т.ч. желудочковая тахисистолическая типа "пируэт".

Со стороны кожных покровов: сыпь, алопеция*, эксфолиативные кожные заболевания*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь.

Со стороны системы кроветворения:* лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны обмена веществ:* повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Аллергические реакции:* анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд).

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых больных, особенно с серьезными заболеваниями (СПИД, злокачественные новообразования), при лечении препаратом Дифлюкан и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени, однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

Передозировка:

В одном из случаев передозировки флуконазола у 42-летнего больного, инфицированного ВИЧ, после приема 8200 мг флуконазола появились галлюцинации и параноидальное поведение. Больной был госпитализирован, его состояние нормализовалось в течение 48 ч.

Лечение: в случае передозировки проводится симптоматическая терапия (в т.ч. поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и контролируемых исследований безопасности применения препарата у беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых в течение 3 и более месяцев получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут) по поводу кокцидиоидомикоза. Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных нарушений с применением флуконазола в низких дозах (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в I триместре беременности.

Следует избегать применения флуконазола при беременности, 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 надежные средства контрацепции.

Флуконазол обнаруживают в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому применять Дифлюкан в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (антипирина) при их одновременном приеме.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. желудочковая тахисистолическая аритмия типа "пируэт". Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза/сут приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

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 крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами системы цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. При повышении концентрации астемизола в плазме крови возможно удлинение интервала QT и в некоторых случаях развитие желудочковой тахисистолической аритмии "пируэт". Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт". Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с
удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт".
Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному

риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, желудочковая аритмия типа "пируэт") и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола

Препараты, влияющие на флуконазол

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к уменьшению AUC на 25% и уменьшению $T_{1/2}$ флуконазола на 20%. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол

Флуконазол является мощным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентраций
и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости - подобных комбинаций. Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным $T_{1/2}$.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и V_d, увеличение $T_{1/2}$ алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно определить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин B: в исследованиях на мышах (в т.ч. с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной Candida albicans, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной Cryptococcus neoformans и антагонизм при системной инфекции, вызванной A. fumigatus. Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства - производные азола, флуконазол при одновременном применении с варфарином увеличивает протромбиновое время (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 протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия 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 в/в. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном приеме триазолама в однократной дозе флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} - на 25-32% и $T_{1/2}$ на 25-50% вследствие угнетения метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает концентрацию карбамазепина в плазме на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

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 контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения

концентраций билирубина и креатинина.

Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II. Необходим регулярный контроль АД.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

НПВП: C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23% и 81% соответственно. Аналогично C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15% и 82% соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба увеличиваются на 68% и 134% соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП.

При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных реакций и проявления токсичности, связанных с НПВП.

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 увеличивается на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола 1 раз/нед. AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастает на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептивного средства.

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 плазме крови.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после 3-месячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона.
Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению плазменной концентрации последнего до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита.
Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} - на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием P-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

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 одновременно флуконазол и препараты сульфонилмочевины для приема внутрь, но при

этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль содержания глюкозы в крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего до 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса в/в. Описаны случаи нефротоксичности. Больным, одновременно получающим внутрь такролимус и флуконазол требуется тщательное наблюдение. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

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.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИД и ARC (комплекс, связанный со СПИД) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза/сут в первый день, затем по 200 мг 2 раза/сут в течение 2.5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг/сут в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57% и 79% соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

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.

Перечисленное взаимодействие установлено при многократном применении флуконазола; взаимодействие с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола, неизвестно. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Фармацевтическое взаимодействие

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.

Особые указания и меры предосторожности:

Имелись сообщения о случаях суперинфекции, вызванной отличными от Candida aibicans штаммами Candida, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, Candida krusei). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Не отмечено явной зависимости гепатотоксических эффектов флуконазола от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Необходимо наблюдать больных, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении

клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.

Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного, получающего лечение по поводу 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 флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем.

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 больных с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата Дифлюкан рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении препарата Дифлюкан 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.

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Опыт применения препарата Дифлюкан свидетельствует о том, что ухудшение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с применением препарата, маловероятно.

При нарушениях функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК<50 мл/мин) требуется коррекция режима дозирования.

При нарушениях функции печени

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Не отмечено явной зависимости частоты развития гепатотоксических эффектов флуконазола от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Необходимо наблюдать больных, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.

Применение в пожилом возрасте

У **пожилых пациентов** при отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в средней дозе.

Применение в детском возрасте

При применении препарата у **детей в возрасте 4 недель и менее** следует иметь в виду, что у новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые 2 недели 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 недель жизни ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Условия хранения:

Капсулы следует хранить при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь следует хранить при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года. Готовую суспензию следует хранить при температуре не выше 30°С; не замораживать. Срок хранения готовой суспензии - 14 дней.

Раствор для в/в введения следует хранить при температуре не выше 30°С; не замораживать. Срок годности – 5 лет.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Diflyukan