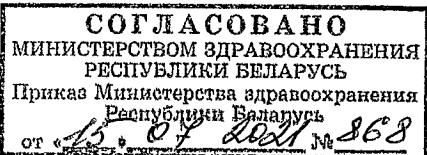


## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

(информация для специалистов)

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуконазол-ЛФ, капсулы 150 мг.



## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активное вещество: флуконазол 150 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы белого цвета, цилиндрической формы с полусферическими концами.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

## 4.1 Показания к применению

Флуконазол-ЛФ показан для лечения следующих грибковых инфекций у взрослых:

- острый вагинальный кандидоз, когда местная терапия не является подходящей;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не является подходящей.

Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того, как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антиинфекционную терапию. При применении данного препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему применению противогрибковых лекарственных препаратов.

## 4.2 Режим дозирования и способ применения

ДозировкаВзрослые пациенты

150 мг однократно.

Особые категории пациентовПациенты пожилого возраста

При отсутствии признаков нарушения функции почек для лечения данной категории пациентов следует применять обычную дозу препарата.

Нарушение функции почек

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном применении коррекция дозы препарата не требуется.

Нарушение функции печени

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены.

Способ применения

2939Б-2021

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

#### 4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу, азольным веществам, близким к нему по химической структуре, или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

По данным исследования лекарственного взаимодействия с многократным приемом препаратов одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и выше противопоказано. Пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять Флуконазол-ЛФ.

##### Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Недостаточность надпочечников связана с сопутствующим лечением преднизолоном.

##### Гепатобилиарная система

В редких случаях применение флуконазола может сопровождаться развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. Риск развития подобных реакций увеличивается при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, корреляции между состоянием пациента и суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

##### Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азоров, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол удлиняет интервал QT путем ингибиции тока ионов через выпрямляющие калиевые каналы (I<sub>Kr</sub>). Удлинение интервала QT, вызываемое другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца,

29395 - 2021

нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных препаратов, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочных аритмий и полиморфной желудочной тахикардии.

Флуконазол-ЛФ следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных препаратов, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

#### Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем, одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

#### Дermatologические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции по типу синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной / системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных высыпаний или мультиформной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

#### Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

#### Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих Флуконазол-ЛФ и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

#### Терфенадин

Следует тщательно контролировать состояние пациентов при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах < 400 мг в сутки.

#### Вспомогательные вещества

Капсулы препарата Флуконазол-ЛФ содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Противопоказано одновременное применение следующих лекарственных препаратов:

Цизаприд: У пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному повышению концентрации цизаприда

2939Б-2021

в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано.

Терфенадин: В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сут и 800 мг/сут было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут или выше значительно повышает концентрацию терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано. При одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут необходим тщательный контроль состояния пациента.

Астемизол: Совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибиции метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано.

Хинидин: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибиции метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано.

Эритромицин: Одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти). Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов:

Галофантрин: Флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови за счет угнетающего действия на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти). Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов.

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности:

Амиодарон: Одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности и коррекции дозы:

Влияние других лекарственных препаратов на флуконазол

2939Б-2021

**Рифампицин:** Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25 %-ному уменьшению AUC и 20 %-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

**Гидрохлортиазид:** В фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавшими флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозировку флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

#### Влияние флуконазола на другие лекарственные препараты

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Кроме того, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных / установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. Следовательно, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4 - 5 суток после окончания лечения.

**Алфентанил:** У здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC<sub>10</sub> алфентанила (вероятно за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

**Амитриптилин, нортриптилин:** Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина рекомендуется определять в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина / нортриптилина.

**Амфотерицин В:** При одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна.

**Антикоагулянты:** В период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о развитии кровотечений (образовании гематом, носовом кровотечении, желудочно-кишечном кровотечении, гематурии и мелене), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых средств из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда или индандинон совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. При необходимости следует откорректировать дозу антикоагулянта.

**Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам и триазолам:** После перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение кон-

2939Б-2021

центрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Одновременное применение флуоконазола в дозе 200 мг/сут и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуоконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуоконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует рассмотреть вопрос о снижении дозировки последних и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: Флуоконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %, что, в свою очередь, может сопровождаться развитием токсических эффектов карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации в крови и степени выраженности терапевтического эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4. Флуоконазол способен повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб: При одновременном применении флуоконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации и AUC целекоксиба на 68 % и 134 % соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуоконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: Одновременное применение циклофосфамида и флуоконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, принимая во внимание возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: Сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуоконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуоконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: Одновременное применение флуоконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP3A4 (таких как аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP2C9 (таких как флувастиatin), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. При выраженным повышении уровня креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии / рабдомиолиза следует прекратить прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Олапариб: Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуоконазол, увеличивают концентрацию олапариба в плазме крови; одновременный прием не рекомендуется. Если невозможно избежать комбинации, необходимо ограничить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуоконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуоконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сут отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно

2939Б-2021

применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса CYP3A4 и Р-гликопротеином. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус: Флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении путем ингибиции метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутреннем применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса для приема внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

Лозартан: Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам аngiotензина II при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Метадон: Флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС): При одновременном применении с флуконазолом С<sub>max</sub> и AUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогичным образом, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибuproфена (в дозе 400 мг) С<sub>max</sub> и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибuproфена повышались на 15 % и 82 % соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибuproфена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксена, лорноксиками, мелоксиками, диклофенака). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин: Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC<sub>24</sub> и C<sub>min</sub> фенитоина на 75 % и 128 % соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов следует осуществлять мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

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, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин: Флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. При применении такой комбинации

лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: Флуконазол повышает AUC и Cmax саквинавира приблизительно на 50 % и 55 % соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не проводились, поэтому оно может носить еще более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теофиллин: В плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах или имеющим повышенный риск развития токсичных проявлений теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

Тофацитиниб: Экспозиция тофацитиниба увеличивается, когда тофацитиниб применяется совместно с лекарственными препаратами, являющимися умеренными ингибиторами CYP3A4 и сильными ингибиторами CYP2C19 (например, флуконазол). Следовательно, рекомендуется снижать дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Алкалоиды барвника: Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен повышать концентрации алкалоидов барвника в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и, таким образом, приводить к развитию нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

Витамин А: Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансрециноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которые разрешились после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности развития нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): Одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению Cmax и AUC вориконазола в среднем на 57 % (90% ДИ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению данного эффекта. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных явлений, связанных с применением вориконазола.

Зидовудин: При пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45 % и повышает Cmax и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128 %. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных препаратов, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

2939Б-2021

Азитромицин: Для установления влияния однократного приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его разовом применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

Пероральные контрацептивы: Было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40 % и 24 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказывать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов.

Ивакафтор: Одновременное применение с ивакафтором - модулятором регулятора трансмембранный проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы СУР3А, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижать дозу ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

Описаны случаи множественных врожденных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг/сут) для лечения кокцидиодомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна. Экспериментальные исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата.

Данные, полученные при однократном или многократном применении флуконазола в стандартных дозах (<200 мг/сут) у нескольких сотен женщин в первый триместр беременности, не продемонстрировали нежелательного воздействия на плод.

Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости. Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или проводить длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения угрожающих жизни инфекций.

##### Грудное вскармливание

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке и в плазме крови равны. Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах. Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью матери в препарате Флуконазол-ЛФ и любыми возможными побочными эффектами у младенца, находящегося на грудном вскармливании, от препарата Флуконазол-ЛФ или исходного состояния матери.

##### Фертильность

Флуконазол не оказывал влияние на фертильность самок и самцов крыс.

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния Флуконазол-ЛФ на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении Флуконазол-ЛФ и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

#### 4.8 Нежелательные реакции

##### *Краткий профиль безопасности*

Чаще всего (> 1/10) регистрировались такие нежелательные реакции, как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

##### *Перечень побочных реакций*

Риск побочных реакций, связанных с флуконазолом, аналогичен для всех показаний. Исключения представлены в подразделе «Описание выборочных побочных реакций». Побочные эффекты классифицируются в соответствующие группы в зависимости от частоты возникновения: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ), частота не известна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой группе частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Анафилаксия	
<b>Нарушения метаболизма и питания</b>		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
<b>Психические нарушения</b>		Сонливость, бессонница		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль	Судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса	Тремор	
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</b>		Вертиго		

2939Б - 2021

<b>Нарушения со стороны сердца</b>			Пароксизмальная желудочковая тахикардия по типу пирузэт, удлинение интервала QT	
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту		
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Повышение уровня аланинамино-трансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина	Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Сыпь	Токсидермия*, крапивница, зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>		Миалгия		
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка		

\* Включая стойкую лекарственную эритему

#### Дети и подростки

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

2939Б-2021

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

#### 4.9 Передозировка

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки может быть достаточно проведения симптоматической терапии (с промыванием желудка и использованием поддерживающих мер при необходимости).

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые средства для системного применения.  
Производные триазола.

Код ATХ: J02AC01

##### 5.1.1 Механизм действия

Флуконазол — это противогрибковый препарат из группы триазолов. Основной механизм действия флуконазола заключается в ингибировании реакции 14 $\alpha$ -ланостеролдеметилирования (неотъемлемого этапа биосинтеза грибкового эргостерола), опосредуемой цитохромом P450. Аккумуляция 14 $\alpha$ -метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может лежать в основе противогрибкового действия флуконазола. Установлено, что флуконазол обладает большей селективностью к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не оказывало влияния на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень стероидов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия с антибиотиком продемонстрировали, что применение флуконазола в дозе 50 мг разово или многократно не влияет на метаболизм антибиотика.

##### Чувствительность *in vitro*:

Флуконазол *in vitro* проявляет противогрибковую активность в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка рода *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C. krusei* является к нему резистентной. Флуконазол также проявляет активность *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также эндемичных плесневых грибков *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

##### Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

2939Б-2021

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибками рода *Candida*. По данным клинических исследований существует практически линейная (практически 1:1) зависимость между AUC и дозой флуконазола. Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует более высокую МИК, менее эффективно.

#### Механизмы развития резистентности

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы развития резистентности к противогрибковым средствам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие 1 или более механизм развития резистентности, демонстрируют высокую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата *in vivo* и в клинической практике.

Сообщалось о случаях развития суперинфекции, вызванной грибками рода *Candida* помимо *C. albicans*, которые зачастую по своей природе являются нечувствительными к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В таких случаях требуется применение альтернативной антигрибковой терапии.

#### Пограничные значения (по EUCAST)

По результатам анализа фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клинического ответа EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным средствам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) разработал пограничные значения чувствительности к флуконазолу для грибков рода *Candida* («Обоснование применения флуконазола EUCAST (2007)» — редакция 2). Эти пограничные значения разделялись на пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя (которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК), и пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (которые чаще всего являются возбудителями инфекций у человека). Эти пограничные значения представлены в таблице ниже:

Противогрибковое средство	Пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя ( $\text{Ч} \leq \text{P}$ )					Пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя <sup>A</sup> $\text{Ч} \leq \text{P}$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	НД	—	2/4	2/4	2/4

Ч = чувствительный,

Р = резистентный,

А = пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК. Они используются только для микроорганизмов, для которых не существуют конкретные пограничные значения.

— = не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид микроорганизмов плохо поддается терапии этим лекарственным препаратом.

НД = недостаточно доказательств того, что данный вид микроорганизмов хорошо поддается терапии этим лекарственным препаратом.

## 5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и при приеме внутрь.

### 5.2.1. Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется и его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) составляет более 90 % его концентрации в плазме крови после внутривенного введения. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата натощак. Концентрации флуконазола в плазме крови пропорциональны принятой дозе препарата. Равновесная концентрация (на уровне 90 %) достигается к 4-5 дню лечения при многократном приеме препарата 1 раз в сутки. Прием препарата в 1-й день в нагрузочной дозе, в два раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь равновесной концентрации (на уровне 90 %) ко 2-му дню лечения.

### 5.2.2. Распределение

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

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют примерно 80 % от его уровней в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации препарата, которые превышают сывороточные значения. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме препарата в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения - 5,8 мкг/г. При применении препарата в дозе 150 мг 1 раз в неделю 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 препарата в дозе 150 мг один раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях. Флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после окончания терапии.

### 5.2.3. Биотрансформация

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

### 5.2.4. Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет примерно 30 часов. Основным путем выведения препарата является почечная экскреция, причем примерно 80 % принятой дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены. Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно для лечения вагинального кандидоза и один раз в сутки или один раз в неделю для лечения других заболеваний.

### 5.2.5. Фармакокинетика при нарушении функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ < 20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивался с 30 до 98 часов. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа

29395-2021

и в меньшей степени - перitoneального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью

3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

#### 5.2.6. Фармакокинетика в период лактации

В фармакокинетическом исследовании у 10 кормящих женщин, которые временно или постоянно прекратили грудное вскармливание своих младенцев, оценивались концентрации флуконазола в плазме и в грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема препарата в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации равной примерно 98 % от концентрации в материнской плазме. Через 5,2 часа после приема дозы средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая младенцем из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/в сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/в сутки, что составляет примерно 40 % от рекомендованной неонатальной дозы (младенцы в возрасте < 2 недель) или 13 % от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

#### 5.2.7. Фармакокинетика у детей

Оценку фармакокинетики проводили с участием 113 детей в 5 исследованиях: в 2 исследованиях с однократным приемом препарата, 2 исследованиях с многократным приемом препарата и одном исследовании с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования. После введения флуконазола в дозе 2-8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC флуконазола составляла около 38 мкг ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного приема флуконазола средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировала от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови (приблизительно 24 часа) наблюдался после однократного приема препарата, что было сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после его однократного внутривенного введения детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения препарата у пациентов данной возрастной группы составлял примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями с участием 12 недоношенных детей со сроком гестации около 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 часа (от 9 до 36 часов); средняя масса тела при рождении составляла 0,9 кг (от 0,75 до 1,10 кг). Семь пациентов завершили исследование согласно протоколу. Флуконазол вводили внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 72 часа до введения максимум 5 доз препарата. Средний период полувыведения составлял 74 часа (44 - 185 часов) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 часов (30 - 131 час) и на 13-й день в среднем до 47 часов (27 - 68 часов). Значения AUC составляли 271 мкг ч/мл (173 - 385 мкг ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались 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. Объем распределения составлял 1183 мл/кг (1070- 1470 мл/кг) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (510 - 2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (1040- 1680) на 13-й день.

#### 5.2.8. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять пациентов одновременно принимали диуретики. Сmax составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средняя AUC составляла  $76,4 \pm 20,3$  мкг ч/мл, средний терминальный период полувыведения составлял 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических

2939Б - 2021

параметров были выше аналогичных значений у здоровых добровольцев мужского пола в более молодом возрасте. Одновременное применение диуретиков не оказывало существенного влияния на значения AUC и C<sub>max</sub>. Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, экскретировавшегося с мочой в неизмененном виде (0-24 часа, 22 %), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста были в целом ниже, чем аналогичные показатели у добровольцев более молодого возраста. Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Каждая капсула содержит: крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, лактоза моногидрат.

Состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид, желатин.

### **6.2 Несовместимость**

Неприменимо.

### **6.3 Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном и невидимом для детей месте.

### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По одной капсуле в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По одной или две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачке из картона.

### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении**

Никаких специальных требований нет.

### **6.7 Условия отпуска**

Флуконазол-ЛФ, капсулы 150 мг в контурной ячейковой упаковке №1x1 – без рецепта врача.  
Флуконазол-ЛФ, капсулы 150 мг в контурной ячейковой упаковке №1x2 – по рецепту врача.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а, к.301.  
Тел./факс: (01774)-53801, [www.lekpharm.by](http://www.lekpharm.by)

МЧС

2939Б-2021

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь