# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дифлюкан, 10 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Дифлюкан, 40 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуконазол

Дифлюкан, 10 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Каждый мл приготовленной суспензии для приема внутрь содержит 10 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.4).

Дифлюкан, 40 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Каждый мл приготовленной суспензии для приема внутрь содержит 40 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.
Белый или почти белый порошок с желтым оттенком с характерным апельсиновым запахом.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Дифлюкан показан при следующих грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

Дифлюкан применяется по следующим показаниям у взрослых:
- криптококковый менингит (см. раздел 4.4);
- кокцидиоидомикоз (см. раздел 4.4);
- инвазивный кандидоз;
- слизистый кандидоз, в т. ч. орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;

- дерматомикозы, в том числе дерматофития стоп, дерматофития туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

Дифлюкан показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:
- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива;
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел 5.1)).

Дифлюкан показан для лечения детей в возрасте старше 3 лет
Флуконазол применяют для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива (см. раздел 4.4).

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.
Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования
Суточная доза препарата Дифлюкан зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

*Взрослые пациенты*

| **Показания** | | **Режим дозирования** | **Продолжительность терапии** |
|---|---|---|---|
| **Криптококкоз** | - Лечение криптококкового менингита | Насыщающая доза: 400 мг в день 1. Последующие дозы: от 200 до 400 мг 1 раз в сутки | По крайней мере от 6 до 8 недель. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта. В случаях лечения |

| **Показания** | | **Режим дозирования** | **Продолжительность терапии** |
|---|---|---|---|
| | | | угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг. |
| | - Поддерживающая терапия для предотвращения рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов | 200 мг 1 раз в сутки | В течение неопределенного периода времени в суточной дозе 200 мг, после завершения полного курса первичного лечения. |
| **Кокцидиоидомикоз** | | От 200 до 400 мг 1 раз в сутки | Длительность терапии определяют индивидуально, может длиться до 2 лет; она составляет 11-24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес – при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес – при споротрихозе и 3-17 мес – при гистоплазмозе.<br>Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. |
| **Инвазивный кандидоз** | | Насыщающая доза: 800 мг в день 1.<br>Последующие дозы: 400 мг 1 раз в сутки | Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности терапии кандидемии — в течение 2 недель после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. |
| **Лечение кандидоза слизистых оболочек** | - Орофарингеальный кандидоз | Насыщающая доза: от 200 до | 7–21 день.<br>У пациентов с тяжелым нарушением |

| **Показания** | | **Режим дозирования** | **Продолжительность терапии** |
|---|---|---|---|
| | | 400 мг в день 1. Последующие дозы: от 100 до 200 мг 1 раз в сутки | функции иммунной системы период терапии может быть более длительным. |
| | - Кандидоз пищевода | Насыщающая доза: от 200 до 400 мг в день 1. Последующие дозы: от 100 до 200 мг в сутки | 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы период терапии может быть более длительным. |
| | - Кандидурия | От 200 до 400 мг в сутки | 7–21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы период терапии может быть более длительным. |
| | - Хронический атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов | 50 мг 1 раз в сутки | 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза. |
| | - Хронический кожно-слизистый кандидоз | От 50 до 100 мг в сутки | До 28 дней. В зависимости от степени тяжести инфекции или сопутствующего нарушения иммунной функции, период терапии может быть более длительным. |
| **Профилактика рецидивов кандидоза слизистой оболочки у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива** | - Орофарингеальный кандидоз | От 100 до 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю | В течение неопределенного периода времени у пациентов с хронической иммуносупрессией. |
| | - Кандидоз пищевода | От 100 до 200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю | В течение неопределенного периода времени у пациентов с хронической иммуносупрессией. |

| **Показания** | | **Режим дозирования** | **Продолжительность терапии** |
|---|---|---|---|
| **Генитальный кандидоз** | - Острый вагинальный кандидоз<br>- Кандидозный баланит | 150 мг | Однократная доза. |
| | - Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза | 150 мг через каждые 3 дня — всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг 1 раз в неделю | Поддерживающая доза: 6 месяцев. |
| **Дерматомикоз** | - Дерматофития стоп<br>- Дерматофития туловища<br>- Дерматофития паха<br>- Кандидозы | 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки | 2–4 недели, но для лечения дерматофитии стоп может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель. |
| | - Разноцветный лишай | От 300 до 400 мг 1 раз в неделю | 1–3 недели. |
| | | 50 мг 1 раз в сутки | 2–4 недели. |
| | - Дерматофития ногтей (*онихомикоз*) | 150 мг 1 раз в неделю | Лечение следует продолжать до тех пор, пока инфицированный ноготь не будет заменен (не вырастет неинфицированный ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и в зависимости от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной |

| **Показания** | | **Режим дозирования** | **Продолжительность терапии** |
|---|---|---|---|
| | | | хронической инфекции ногти остаются деформированными. |
| **Профилактика кандидозных инфекций у пациентов со злокачественными опухолями** | | От 200 до 400 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз в сутки. | Терапию следует начинать за несколько дней до ожидаемого возникновения нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как количество нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм$^3$. |

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*
При отсутствии признаков почечной недостаточности Дифлюкан применяют в обычной дозе. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин) дозу препарата корректируют, как описано ниже.

*Пациенты с нарушением функции почек*
При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

| Клиренс креатинина (мл/мин) | Процент рекомендуемой дозы |
|---|---|
| > 50 | 100% |
| ≤ 50 (без диализа) | 50% |
| Гемодиализ | 100% после каждого гемодиализа |

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

У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых, в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Дети

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Дифлюкан применяют ежедневно 1 раз в сутки.

| **Показание** | **Режим дозирования** | **Рекомендации** |
|---|---|---|
| - Кандидоз слизистых оболочек | Насыщающая доза: 6 мг/кг/сут<br>Последующие дозы: 3 мг/кг в сут | С целью более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять насыщающую дозу |
| - Инвазивный кандидоз<br>- Криптококковый менингит | Доза: от 6 до 12 мг/кг в сут | В зависимости от тяжести заболевания |
| - Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом | Доза: 6 мг/кг в сут | |
| - Профилактика грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии | Доза: от 3 до 12 мг/кг в сут | В зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с нарушением функции почек - см. дозу для пациентов с нарушением функции почек) |

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

**4.3. Противопоказания**

Применение препарата Дифлюкан противопоказано:

- гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам со сходной флуконазолу структурой или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел 4.5).

## 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дерматофития волосистой части головы
По данным исследования применения флуконазола для лечения дерматофитии волосистой части головы у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил < 20%. Поэтому Дифлюкан не следует применять для лечения дерматофитии волосистой части головы.

Криптококкоз
Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Глубокие эндемичные микозы
Доказательств эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Почки
У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат Дифлюкан (см. раздел 4.2).

Надпочечниковая недостаточность
Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность коры надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Информацию касательно недостаточности коры надпочечников при одновременной терапии преднизоном см. в разделе 4.5.

Гепатобилиарная система
Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат Дифлюкан.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента.

Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии.

Пациенты с отклонениями лабораторных показателей функции печени во время терапии флуконазолом должны находиться под постоянным наблюдением с целью предупреждения развития более серьезных повреждений печени.

Пациентов следует проинформировать о характерных симптомах серьезных последствий для печени (значимая астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). Терапию флуконазолом следует немедленно прекратить, а пациенту следует обратиться к врачу.

Сердечно-сосудистая система
Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. Флуконазол вызывает увеличение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления. Увеличение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP) (см. раздел 4.5).

В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших Дифлюкан, были зарегистрированы очень редкие случаи удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*). Среди этих случаев были сообщения о тяжелобольных пациентах с множественными сопутствующими факторами риска, такими как структурное заболевание сердца, электролитные нарушения и применение сопутствующих препаратов, которые также могли повлиять на ситуацию. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*). У пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Противопоказано одновременное применение других лекарственных препаратов, о которых известно, что они увеличивают интервал QT и метаболизируются цитохромом P450 (CYP) 3A4 (см. разделы 4.3 и 4.5).

Галофантрин
Было показано, что галофантрин увеличивает интервал QTc при рекомендуемой терапевтической дозе и является субстратом CYP3A4. Поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дерматологические реакции
Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела). Сообщалось о развитии лекарственных кожных реакций, сопровождающихся эозинофилией и системными проявлениями (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS). Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Гиперчувствительность
Были зафиксированы редкие случаи анафилаксии (см. раздел 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Терфенадин
Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. разделы 4.3 и 4.5).

Кандидоз
Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызванных разными видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют снижение чувствительности к флуконазолу (*C. glabrata*). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Лечение вагинального кандидоза
Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 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.

Вспомогательные вещества
Препарат Дифлюкан содержит сахарозу. Каждый мл приготовленной суспензии для приема внутрь препарата Дифлюкан, 10 мг/мл содержит 0,58 г сахарозы. Каждый мл приготовленной суспензии для приема внутрь препарата Дифлюкан, 40 мг/мл содержит 0,55 г сахарозы. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат. При длительном применении (14 дней и более) может повредить зубы.

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

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

*Цизаприд*: у пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «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 в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел 4.3).

*Терфенадин*: в связи с развитием серьезных 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 при применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сутки и 800 мг/сутки было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сутки или выше значительно повышает концентрацию терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сутки или более с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3). При применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

*Астемизол:* одновременное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. В результате повышенная концентрация астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел 4.3).

*Пимозид:* несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo*, не проводились, считается, что одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел 4.3).

*Хинидин:* несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* и *in vivo* не проводились, считается, что одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел 4.3).

*Эритромицин:* одновременное применение флуконазола и эритромицина повышает риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» *torsade de pointes*) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

<u>Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов:</u>

*Галофантрин*: флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes)*) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

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:

*Лекарственные препараты, влияющие на флуконазол:*
*Рифампицин:* одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25%-ному снижению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 20%-ному сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

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

*Гидрохлоротиазид:* в фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлоротиазида 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.

*Лекарственные препараты, на которые влияет флуконазол:*
Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также 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. В связи с этим, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4 - 5 суток после прекращения лечения (см. раздел 4.3).

*Аброцитиниб:* флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155%. При одновременном применении аброцитиниба с флуконазолом следует корректировать дозу аброцитиниба, как указано в его инструкции по медицинскому применению.

*Алфентанил:* у здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению $AUC_{10}$ 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 измерить в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

*Амфотерицин B:* при одновременном применении флуконазола и амфотерицина B 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, как и для других противогрибковых препаратов (производных азола), поступали сообщения о развитии кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового или индандионового ряда одновременно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов.

*Бензодиазепины (короткого действия), например мидазолам и триазолам:* после перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации 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 флуконазола в дозе 200 мг/сутки 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 флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепина и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

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

*Блокаторы «медленных» кальциевых каналов:* некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол способен увеличивать системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг выявления нежелательных реакций.

*Целекоксиб:* при одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации ($C_{max}$) и AUC целекоксиба на 68% и 134%, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в 2 раза.

*Циклофосфамид:* одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводило к повышению концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина сыворотки.

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

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:* одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (таких как, аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (таких как, флувастатин; сниженный метаболизм статина в печени), повышает риск (в зависимости от дозы) развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и контролировать концентрацию креатинкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. Могут понадобиться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для статинов.

*Ибрутиниб:* умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг 1 раз в сутки (2 капсулы) на время применения ингибитора, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

*Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса):* одновременное применение с ивакафтором, стимулятором регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), увеличивало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (M1) — в 1,9 раза. Снижение дозы ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) необходимо в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами).

*Олапариб:* умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг 2 раза в сутки.

*Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):*
*Циклоспорин:* флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола 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 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 изофермента CYP3A4.

*Сиролимус:* флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-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 в 5 раз при его пероральном применении за счет ингибирования метаболизма такролимуса изоферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса при приеме внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

*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 при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

*Луразидон:* умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в общей характеристике лекарственного препарата для луразидона.

*Метадон:* флуконазол способен повышать концентрацию метадона в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* при одновременном применении с флуконазолом $C_{max}$ и AUC флурбипрофена увеличивались на 23% и 81%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг) $C_{max}$ и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] повышались на 15% и 82%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). В случае одновременного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг с целью выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВП. Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

*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 $AUC_{24}$ и $C_{min}$ фенитоина на 75% и 128%, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов следует контролировать 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 приема флуконазола после трехмесячного 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 увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

*Саквинавир:* флуконазол повышает AUC и $C_{max}$ саквинавира приблизительно на 50% и 55%, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования P-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не изучалось, оно может носить 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 токсического действия теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина. При появлении признаков токсичности терапию следует скорректировать.

*Тофацитиниб:* экспозиция тофацитиниба увеличивается при одновременном применении с лекарственными препаратами, являющимися умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

*Толваптан:* Экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200%; $C_{max}$ на 80%), при одновременном применении толваптана, субстрата CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как, повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана согласно его общей характеристике лекарственного препарата и внимательно наблюдать на предмет возникновения любых нежелательных реакций, связанных с толваптаном.

*Алкалоиды барвинка:* несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен увеличивать концентрации алкалоидов барвинка 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 центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которая исчезла после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения 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 $C_{max}$ и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% доверительный интервал (ДИ): 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%), соответственно. Приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола к устранению данного эффекта, не установлено. При применении вориконазола одновременно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов с целью выявления возникновения нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола.

*Зидовудин:* при пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45% и повышает $C_{max}$ 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.

*Азитромицин:* для установления влияния однократного перорального приема азитромицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его однократном пероральном 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 оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов.

## 4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Перед началом лечения пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

После однократного приема препарата рекомендуется подождать 1 неделю (период вымывания, соответствующий 5–6 периодам полувыведения) до начала беременности (см. раздел 5.2).

При более длительных курсах лечения можно рассмотреть необходимость использования подходящих методов контрацепции для женщин с детородным потенциалом, в течение всего периода лечения и 1 недели после приема последней дозы.

Беременность

Результаты наблюдательных исследований указывают на повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом и/или втором триместре беременности, по сравнению с женщинами, не получавшими флуконазол или получавшими топические препараты группы азолов в течение того же периода.

Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг на протяжении первого триместра, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития

опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими топические препараты группы азолов, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05–1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ 1,23–3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Имеющиеся результаты эпидемиологических исследований пороков развития сердца при применении флуконазола во время беременности дают противоречивые результаты. Однако в ходе метаанализа результатов 5 наблюдательных исследований, включавших несколько тысяч беременных женщин, принимавших флуконазол в течение первого триместра, обнаружили увеличение риска сердечных пороков в 1,8–2 раза по сравнению с отсутствием применения флуконазола и (или) азолов местного применения.

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 кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

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.

Лактация
Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. раздел 5.2).

Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении препарата Дифлюкан на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения препарата Дифлюкан и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Фертильность
Флуконазол не оказывал влияния на фертильность самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

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

Исследования влияния Дифлюкана на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении Дифлюкана (см. раздел 4.8) 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

Резюме профиля безопасности

Сообщалось о случаях лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS- синдром) в связи с лечением флуконазолом (см. раздел 4.4).

Чаще всего (≥1/100 до <1/10) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| **Системно-органный класс** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** | **Частота неизвестна** |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | | Анемия | Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения | |
| Нарушения со стороны иммунной системы | | | Анафилаксия | |
| Нарушения метаболизма и питания | | Пониженный аппетит | Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия | |
| Психические нарушения | | Бессонница сонливость, | | |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | Головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия | Тремор | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата | | Вертиго | | |
| Нарушения со стороны сердца | | | Увеличение интервала QT (см. раздел 4.4), полиморфная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes*) (см. раздел 4.4) | |
| Желудочно-кишечные нарушения | Боль в животе, , диарея, тошнота, рвота | Метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор | | |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.4), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (см. раздел 4.4), щелочной фосфатазы (см. раздел 4.4)) | Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение концентрации билирубина (см. раздел 4.4) | Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4) | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Сыпь (см. раздел 4.4) | Кожный зуд, крапивница (см. раздел 4.4), повышенное потоотделение, лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4) | Синдром Стивенса — Джонсона (см. раздел 4.4) и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция | Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | | Миалгия | | |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | | Слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка | | |

* Включая стойкую лекарственную эритему.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

**Российская Федерация**
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Тел.: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

**4.9. Передозировка**

Симптомы
Имеются сообщения о передозировке Дифлюкан, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение
В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка при необходимости).

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.
Код АТХ: J02AC01.

Механизм действия

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.
Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р-450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р-450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р-450 млекопитающих.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

В исследованиях на животных выявлена зависимость между значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и эффективностью в отношении экспериментальных микозов, обусловленных грибком рода *Candida*. В клинических исследованиях имело место практически линейное отношение 1 : 1 между AUC и дозой флуконазола. Существует хотя и прямая, но неполная взаимосвязь между показателем AUC или дозой и успешным клиническим ответом кандидоза ротовой полости и в меньшей степени кандидемии на терапию. Аналогичный метод лечения в меньшей степени подходит для лечения инфекций, вызванных штаммами с высокой МИК флуконазола.

Микробиология

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* имеет природную устойчивость к воздействию флуконазола. МИК и эпидемиологическое пороговое значение EUCAST (ECOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*. Недавно появившиеся виды грибка *C. auris* относительно устойчивы к воздействию флуконазола. Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемических плесневых грибков *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом); *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции); *Microsporum* spp. и *Trychophyton* spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

У обычно восприимчивых видов *Candida* наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые участвуют в биосинтезе эргостерола. 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.

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.

Сообщалось о случаях суперинфекции видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, которые часто обладают пониженной восприимчивостью (*C. glabrata*) или резистентностью к флуконазолу (например, *C. krusei, C. auris*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии.

Пограничные значения чувствительности

*Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)*

Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам — подкомитет по определению чувствительности микроорганизмов к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* (документ «EUCAST Fluconazole rational document»; Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам — подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам, (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК». Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже.

| Противогрибковые препараты | Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч≤/Р>) в мг/л | | | | | | Границы чувствительности, которые не зависят от вида[А] Ч≤/Р> в мг/л |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Candida albicans* | *Candida dubliniensis* | *Candida glabrata* | *Candida krusei* | *Candida parapsilosis* | *Candida tropicalis* | |
| Флуконазол | 2/4 | 2/4 | 0,001/16* | — | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

Ч — чувствительный; Р — резистентный.

А — границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организмов, которые не имеют специфического пограничного значения.

Прочерк — не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

* Весь *C. glabrata* относится к I категории. МИК против *C. glabrata* следует интерпретировать как резистентные, если они превышают 16 мг/л. Категория чувствительности (≤ 0,001 мг/л) предназначена просто для того, чтобы избежать ошибочной классификации штаммов «I» как штаммов «S».

I - Чувствительный, с повышенным воздействием: микроорганизм классифицируется как Чувствительный, с повышенным воздействием, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха, поскольку воздействие агента увеличивается за счет корректировки режима дозирования или его концентрации в месте инфекции.

*Пограничные значения чувствительности согласно критериям ИКЛС*

Пограничные значения чувствительности к флуконазолу, признанные Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС), указаны в таблице ниже.

| *Candida* Species | Контрольные точки МИК и категории интерпретации (мг/л) | | |
|---|---|---|---|
| | Чувствительность (Ч) | чДз[А] | Резистентность (Р) |
| *C. albicans* | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| *C. glabrata*[Б] | - | ≤ 32 | ≥ 64 |
| *C. krusei*[В] | - | - | - |
| *C. parapsilosis* | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| *C. tropicalis* | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |

А — Чувствительность дозазависимая: Восприимчивость зависит от достижения максимально возможного уровня в крови. Взрослым с нормальной функцией почек и телосложением могут потребоваться дозы флуконазола, превышающие стандартную дозировку (6 мг/кг/сут).
Б — В отношении флуконазола эти рекомендации основаны на обширном опыте лечения слизистых оболочек и инвазивных инфекций, вызванных *Candida spp*. Если изолят идентифицирован как *C. glabrata*, а МИК составляет ≤ 32 мг/л, следует определить, подходит ли флуконазол в конкретном клиническом контексте. В этом случае пациенты должны получать максимальную дозировку флуконазола. Может быть полезна консультация специалиста по выбору режима максимальной дозировки.
В — Предполагается, что изоляты *C. krusei* обладают внутренней устойчивостью к флуконазолу, поэтому их МИК не следует интерпретировать с использованием данной шкалы.

*Пограничные значения чувствительности согласно критериям FDA (Требования FDA США для USPI)*
Food and Drug Administration (FDA) Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС; хотя не признает терминологию чДз и расценивает эти значения как «промежуточные» (I) (https://www.fda.gov/STIC).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь.

Абсорбция
После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрации в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума ($C_{max}$) через 0,5-1,5 ч после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч. 90% равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата 1 раз в сутки).

Введение насыщающей дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90% равновесной концентрации ко 2-му дню.

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

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80 % от его концентраций 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 в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Биотрансформация
Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел 4.5), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация
Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет применять флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз в сутки или 1 раз в неделю - при других показаниях.
При сравнении концентраций в слюне и плазме крови после однократного приема 100 мг флуконазола в форме капсулы и суспензии (полоскание, сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме суспензии наблюдалась через 5 мин после приема и в 182 раза превышала таковую после приема капсулы (достигалась через 4 ч). Примерно через 4 ч концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. Средняя площадь под кривой «концентрация-время» (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 использовании двух лекарственных форм не выявлено.

Фармакокинетика при нарушении функции почек
У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 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 и в меньшей степени - перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Фармакокинетика во время лактации
В фармакокинетическом исследовании у десяти лактирующих женщин, временно или постоянно прекративших вскармливание своих детей грудью, оценивались концентрации флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после применения однократной дозы 150 мг Дифлюкана. Флуконазол обнаруживался в грудном молоке в концентрации, составлявшей в среднем примерно 98% от концентрации в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л через 5,2 часа после применения дозы. Расчетная суточная доза флуконазола, получаемая из грудного молока (при условии среднего объема потребления молока 150 мл/кг/сутки), в зависимости от средней пиковой концентрации в молоке, составляет 0,39 мг/кг/сутки, что составляет примерно 40% от рекомендуемой дозы для новорожденных (возрастом < 2 недель) или 13% от рекомендованной дозы для младенцев при кандидозе слизистых оболочек.

Лица пожилого возраста

Было проведено фармакокинетическое исследование с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые принимали перорально однократную дозу флуконазола 50 мг. Десять из них одновременно принимали диуретики. Через 1,3 ч после приема дозы значение $C_{max}$ составило 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – 76,4 ± 20,3 мкг·ч/мл, а средний период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений для здоровых молодых добровольцев мужского пола. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и $C_{max}$.

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0 – 24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Таким образом, изменение фармакокинетики флуконазола у пожилых пациентов обусловлено снижением характеристик почечной функции для данной группы.

Дети

Были проанализированы фармакокинетические показатели 113 детей, участвовавших в 5 исследованиях: 2 исследования однократного применения, 2 исследования с использованием многократных доз и исследование с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования было невозможно интерпретировать из-за изменения способа применения в процессе исследования. Дополнительные данные были получены в результате исследования благотворительно-испытательного применения.

После применения 2–8 мг/кг флуконазола в плазме у детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет их показатель AUC составил 38 мкг*ч/мл на единицу дозирования 1 мг/кг. После применения многократных доз средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы колебалась между 15 и 18 часами, а объем распределения составил примерно 880 мл/кг. После однократного применения препарата наблюдался более длительный период полувыведения из плазмы, который составлял приблизительно 24 часа. Эти данные можно сравнить с периодом полувыведения флуконазола из плазмы после его однократного введения в объеме 3 мг/кг внутривенно детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у данной возрастной группы составил примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничен исследованием фармакокинетики для недоношенных новорожденных. Средний возраст пациентов на момент применения первой дозы составлял 24 часа (диапазон от 9 до 36 часов), а средний вес при рождении — 0,9 кг (диапазон от 0,75 до 1,10 кг) среди 12 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 28 недель. Семь пациентов прошли полный курс лечения согласно протоколу; каждые 72 часа им вводили внутривенно флуконазол в дозе 6 мг/кг, в общей сложности не более пяти доз. Средний период полувыведения (в часах) составлял 74 (диапазон 44–185) в 1-й день, а затем сократился в среднем до 53 (диапазон 30–131) на 7-й день и до 47 (диапазон 27–68) на 13-й день. Площадь под фармакокинетической кривой (мкг × ч/мл) составляла 271 (диапазон 173–385) в 1-й день, затем увеличилась в среднем до 490 (диапазон 292–734) на 7-й день и сократилась в среднем до 360 (диапазон 167–566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (диапазон 1070–1470) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 (диапазон 510–2130) на 7-й день и до 1328 (диапазон 1040–1680) на 13-й день.

**5.3 Доклинические данные по безопасности**

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при значениях воздействия, значимо превышавших значения воздействия у человека, что свидетельствует о несущественном значении этих эффектов для клинического применения.

Канцерогенез
В исследованиях на мышах и крысах, которые в течение 24 месяцев получали пероральные дозы по 2,5, 5 или 10 мг/кг/сутки (что примерно в 2–7 раз выше рекомендуемой дозы для человека), флуконазол не выявил канцерогенного потенциала. Самцы крыс, получавшие 5 и 10 мг/кг/сутки, имели повышенную частоту возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез
Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, давал отрицательные результаты в тестах на мутагенность у 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и в клетках лимфомы L5178Y у мышей. Цитогенетические исследования in vivo (клетки мышиного костного мозга после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность
Флуконазол не повлиял на фертильность самцов и самок, которые получали препарат перорально в суточной дозе 5, 10 или 20 мг/кг или парентерально в дозе 5, 25 или 75 мг/кг.

При дозе 5 или 10 мг/кг воздействия на плод не наблюдалось; при дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и более наблюдались более частые анатомические мутации плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки в образовании костного вещества. При дозе от 80 мг/кг до 320 мг/кг у крыс участилась эмбриолетальность, а среди пороков развития плода наблюдались волнистые ребра, расщепление неба, аномальное черепно-лицевое окостенение.

При пероральном введении дозы 20 мг/кг происходила небольшая задержка в наступлении родов, а при внутривенном введении доз по 20 мг/кг и 40 мг/кг у некоторых самок наблюдалась дистоция и увеличение продолжительности родов. Нарушения родовой деятельности отражались в незначительном увеличении количества мертворожденных детенышей и снижении выживаемости новорожденных при этих дозах. Такое влияние на роды связано со свойственным данному виду снижением уровня эстрогена, вызываемым высокими дозами флуконазола. У женщин, которые проходили лечение флуконазолом, подобных гормональных изменений не наблюдалось (см. раздел 5.1).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонная кислота
Натрия бензоат
Камедь ксантановая
Титана диоксид (Е171)
Сахароза
Кремния диоксид коллоидный[1]
Натрия цитрата дигидрат

Ароматизатор апельсиновый (содержит апельсиновое эфирное масло, мальтодекстрин и воду (остаточная влажность))

[1] Кремния диоксид коллоидный в документах Pfizer и производителя, допустимо называть Кремния диоксид коллоидный безводный

**6.2. Несовместимость**

Не применимо.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.
Готовую суспензию использовать в течение 14 дней.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 30 °С.
Готовую суспензию хранить при температуре не выше 30 °С, не замораживать.

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 24,4 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь в пластиковом (ПЭВП) флаконе с завинчивающейся крышкой, предохраняющей от доступа детей и состоящей из внешней (ПЭВП) и внутренней (ПП) частей с прокладкой с полимерным покрытием, а также снабженной пластмассовым кольцом для контроля первого вскрытия. По одному флакону с пластиковой мерной ложкой и листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Инструкции по восстановлению:
Готовая суспензия представляет собой суспензию от белого до почти белого цвета с апельсиновым вкусом.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 10 мг/мл или 40 мг/мл, во флаконе вместимостью 60 мл: после восстановления объем суспензии составляет 35 мл.

1. Встряхните флакон, чтобы разрыхлить порошок.
2. Для приготовления суспензии добавляют 24 мл воды. Сначала добавляют небольшое количество воды и энергично встряхивают. Затем добавляют воду до метки на флаконе (это соответствует в общей сложности добавлению необходимых 24 мл воды).
3. Тщательно взбалтывают в течение 1–2 минут до получения однородной суспензии.
4. После восстановления полезный объем суспензии составит 35 мл.
5. На этикете флакона указывают дату истечения срока годности восстановленной суспензии (срок годности восстановленной суспензии составляет 14 дней).

Инструкции по использованию:
Закрытый флакон с восстановленной суспензией следует взбалтывать перед каждым применением.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**Соединенные Штаты Америки**
Пфайзер Инк.
66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192
Тел.: +1 (212) 733-23-23
https://www.pfizer.com/contact/email

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу*:*

**Российская Федерация**
ООО «Пфайзер Инновации»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005704)-(РГ-RU)

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:10.06.2024

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дифлюкан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.