

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Флуконазол**

**Регистрационный номер:** PN 003242/01

**Торговое наименование:** Флуконазол

**Международное непатентованное наименование (МНН):** флуконазол

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

1 капсула содержит:

Дозировка 50 мг

*действующее вещество:* флуконазол – 50,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 69,5 мг; крахмал кукурузный – 25,0 мг; повидон К-17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 3,0 мг; кальция стеарат – 1,5 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,7 мг; натрия лаурилсульфат – 0,3 мг;

*капсулы твердые желатиновые № 3:*

*корпус:* [титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %];

*крышечка:* [титана диоксид – 2,0 %, краситель азорубин – 0,0328 %, краситель солнечный закат желтый – 0,219 %, желатин – до 100 %].

Дозировка 150 мг

*действующее вещество:* флуконазол – 150,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 138,8 мг; крахмал кукурузный – 49,0 мг; повидон К-17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 7,0 мг; кальция стеарат – 3,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,5 мг; натрия лаурилсульфат – 0,7 мг;

*капсулы твердые желатиновые № 0:* [титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %].

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом белого цвета, крышечкой оранжевого цвета (для дозировки 50 мг) и № 0 белого цвета (для дозировки 150 мг). Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, распадающаяся при нажатии.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковое средство.

**Код АТХ**

J02AC01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Флуконазол – триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность в отношении следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

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

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

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от системы цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг в сутки продолжительностью 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 в сутки не оказывает клинически значимого влияния на концентрации эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

*Механизмы развития резистентности к флуконазолу*

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

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

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

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам. Резистентность *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл), рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

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

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность – 90 %. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) после приема внутрь натощак 150 мг составляет 90 %

от содержания в плазме крови при внутривенном введении в дозе 2,5-3,5 мг/кг. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию флуконазола, принятого внутрь. Концентрация в плазме крови достигает максимума через 0,5-1,5 часа ( $T_{C_{max}}$ ) после приема. Концентрация в плазме крови находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы.

90 % равновесной концентрации достигаются к четвертому-пятому дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Применение в первый день дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достигать в плазме крови концентрации флуконазола, равной 90 % равновесной концентрации, ко второму дню. Кажущийся объем распределения ( $V_d$ ) приближается к общему объему воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – низкое (11-12 %).

#### *Распределение*

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма, включая спинномозговую жидкость. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте аналогичны его концентрации в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % от его концентрации в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают плазменную.

#### *Метаболизм*

Менее 5 % флуконазола метаболизируется при первичном прохождении через печень. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) флуконазола составляет около 30 часов. Длительный  $T_{1/2}$  из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю – при других показаниях.

#### *Выведение*

Флуконазол выводится в основном почками. Примерно 80 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

#### ***Фармакокинетика у детей***

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыведения (час)	Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (мкг · ч/мл)
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Многократно – внутри 3 мг/кг	15,5	41,6

#### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин)  $T_{1/2}$  возрастал от 30 до 98 часов. Поэтому в дальнейшем необходимо снижение дозы препарата.

##### *Пожилые пациенты*

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики,  $C_{max}$  составила 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средние значения AUC составили  $76,4 \pm 20,3$  мкг · ч/мл, средний

терминальный  $T_{1/2}$  составил 46,2 часа. Данные фармакокинетические показатели выше аналогичных показателей, описанных у здоровых молодых добровольцев. Одновременный прием диуретиков значимо не изменял AUC или  $C_{max}$ . Клиренс креатинина (74 мл/мин), концентрация флуконазола, обнаруженная в неизменном виде в моче (0-24 часов, 22 %), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов в целом были ниже, чем у молодых добровольцев. Поэтому изменение распределения флуконазола у пожилых пациентов, по всей видимости, связано со сниженной функцией почек в данной возрастной группе.

### **Показания к применению**

*Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:*

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- слизистый кандидоз, в том числе 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 кожные кандидозные инфекции, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

*Флуконазол 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 гемобластомами, проходящие химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

*Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у детей:*

- слизистый кандидоз (орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода);
- инвазивный кандидоз;
- криптококковый менингит.

*Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у детей:*

- кандидозные инфекции у пациентов с ослабленной иммунной системой.

Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с препаратами, способными удлинять интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд,

- астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин, амиодарон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
  - период грудного вскармливания;
  - детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

### **С осторожностью**

- печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;
- одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут;
- потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось. Описано несколько случаев множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра беременности получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг в сутки).

Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных аномалий с применением низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в первом триместре беременности.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением тяжелых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует использовать средства контрацепции.

#### *Период грудного вскармливания*

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме крови, поэтому его назначение в период грудного вскармливания противопоказано.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком.

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

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

Суточная доза флуконазола 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. ВИЧ-инфицированным пациентам с криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

#### *Применение у взрослых*

- При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации

в первый день обычно применяют препарат в дозе 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива, после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг в сутки можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

– При кокцидиоидомикозе может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг в сутки. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. Длительность терапии определяется индивидуально; она может составлять до 2 лет, а именно, 11-24 месяца – при кокцидиоидомикозе, 2-17 месяцев – при паракокцидиоидомикозе, 1-16 месяцев – при споротрихозе и 3-17 месяцев – при гистоплазмозе.

– При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза 400 мг в сутки. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

– Лечение слизистого кандидоза:

1) при орофарингеальном кандидозе насыщающая доза составляет 200-400 мг в первый день, последующая доза 100-200 мг один раз в сутки в течение 7-21 дня. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени;

2) при кандидурии эффективная доза обычно составляет 200-400 мг в сутки при длительности лечения 7-21 день. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии;

3) при хроническом кожно-слизистом кандидозе применяют 50-100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести течения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии;

4) при кандидозе пищевода насыщающая доза составляет 200-400 мг в первый день, последующая доза 100-200 мг в сутки. Курс лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени;

5) для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом;

6) для предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.

– При хроническом атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

– При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите флуконазол применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня – всего 3 дозы (в первый, четвертый и седьмой дни), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в

неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

– Лечение дерматомикозов:

1) при инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия до 6 недель;

2) при разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300-400 мг один раз в неделю в течение 1-3 недель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в день в течение 2-4 недель.

– При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.

– Для профилактики кандидоза у пациентов со злокачественными опухолями рекомендуемая доза флуконазола составляет 200-400 мг один 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 один раз в сутки. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм<sup>3</sup>, лечение продолжают еще 7 дней.

#### ***Применение у детей***

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых.

Флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.

Для лечения инвазивного кандидоза и криптококкового менингита рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для подавления рецидива криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированных детей рекомендованная доза флуконазола составляет 6 мг/кг/сут.

Для профилактики грибковых инфекций у детей с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью – см. дозу для пациентов с почечной недостаточностью).

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата Флуконазол в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

#### ***Применение у пожилых пациентов***

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

#### ***Применение у пациентов с почечной недостаточностью***

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей)

с нарушениями функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
регулярный диализ	100 % после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата. У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто  $\geq 1/10$ ;

часто от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ;

нечасто от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ;

редко от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ;

очень редко  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто – головная боль;

нечасто – головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость;

редко – тремор.

*Нарушения со стороны органов чувств:*

нечасто – вертиго.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

часто – боль в животе, диарея, тошнота, рвота;

нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диспепсия, запор, снижение аппетита.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы;

нечасто – повышение концентрации билирубина, застой желчных путей, желтуха;

редко – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени, гепатоцеллюлярное повреждение.

*Нарушения со стороны кожных покровов:*

часто – сыпь;

нечасто – повышенное потоотделение, лекарственная сыпь;

редко – алопеция, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

редко – анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивницу, зуд).



*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

нечасто – анемия;

редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:*

часто – увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

редко – повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

нечасто – миалгия.

*Прочие:*

нечасто – слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость.

У некоторых пациентов, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени, однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

## **Передозировка**

*Симптомы*

Тошнота, рвота, диарея. В тяжелых случаях могут отмечаться судороги, галлюцинации, параноидальное поведение.

*Лечение*

Симптоматическое, промывание желудка. Так как флуконазол экскретируется почками, рекомендуется форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме в 2 раза.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

*Амиодарон:* совместное применение флуконазола и амиодарона может привести к ингибированию метаболизма амиодарона. Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Цизаприд:* при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в том числе аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменной концентрации цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

*Терфенадин:* при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг в сутки увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг в сутки и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг в сутки в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

*Астемизол:* одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами системы цитохрома

P450, может сопровождаться повышением плазменных концентраций этих средств. Повышенная концентрация астемизола в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

*Пимозид*: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменной концентрации пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

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

*Эритромицин*: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт») и, вследствие этого, к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

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

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

*Рифампицин*: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Флуконазол является мощным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

*Алфентанил*: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

*Амитриптилин, нортриптилин*: флуконазол усиливает влияние амитриптилина и нортриптилина. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

*Амфотерицин В*: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутрисерепной

инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.

*Антикоагулянты*: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол при одновременном применении с варфарином повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

*Азитромицин*: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

*Бензодиазепины (короткого действия)*: после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами, пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %,  $C_{max}$  – на 25-50 % и период полувыведения на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

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

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

*Невирапин*: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

*Циклоспорин*: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг в сутки изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови.

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

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

*Галофантрин*: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда,

возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолического типа «пируэт», поэтому совместное применение их не рекомендуется.

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

*Лозартан:* флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

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

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):*  $C_{max}$  и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично  $C_{max}$  и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки и целекоксиба в дозе 200 мг  $C_{max}$  и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

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

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

*Пероральные контрацептивы:* при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на концентрации гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

*Фенитоин:* одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом корректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в плазме крови.

*Ивакафтор:* при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

*Преднизон:* имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников

у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизолоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

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

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

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

*Препараты сульфонилмочевины*: при одновременном приеме флуконазол приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Пациентам с сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии. Кроме того, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и при необходимости коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

*Такролимус*: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению плазменной концентрации последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Пациентов, одновременно принимающих внутрь такролимус и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в плазме крови.

*Теofilлин*: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и при необходимости скорректировать терапию соответствующим образом.

*Алкалоиды барвинка*: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию препаратов, содержащих алкалоиды барвинка (например, винкристин и винбластин) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

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

*Зидовудин*: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен

снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг в сутки в течение 15 дней у ВИЧ-инфицированных пациентов со СПИД-связанным комплексом установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

*Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4):* одновременное применение вориконазола (по 400 мг два раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57 % и 79 % соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

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

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола. Взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

### **Особые указания**

Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии.

Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При длительном лечении флуконазолом, дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина.

Следует соблюдать осторожность при назначении флуконазола пациентам с нарушенной функцией печени. 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. Пациентов, у которых во время терапии нарушаются функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков и симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат следует отменить.

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

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

ВИЧ-инфицированные пациенты более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у пациентов с поверхностной

грибковой инфекцией развивается сыпь и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями, их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы. Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и антикоагулянты кумаринового ряда.

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

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациентки должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 часа, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность.

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-микробиологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Входящий в состав препарата краситель азорубин может вызвать аллергические реакции, в том числе бронхиальную астму. Аллергические реакции чаще встречаются у пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Опыт применения флуконазола свидетельствует о том, что нарушение способности управлять транспортными средствами и механизмами, связанное с применением препарата, маловероятно. Однако в случае возникновения у пациента головокружения, сонливости и судорог во время приема препарата следует отказаться от занятий потенциально опасными видами деятельности.

### **Форма выпуска**

Капсулы 50 мг и 150 мг.

*Для дозировки 50 мг*

7 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или в банке из полиэтилена высокой плотности.

1 контурная ячейковая упаковка или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

*Для дозировки 150 мг*

1, 2, 3 или 4 капсулы в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или в банке из полиэтилена высокой плотности.

1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки по 1 капсуле, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 2 капсулы, 1 контурная ячейковая упаковка по 3 капсулы, 1 контурная ячейковая упаковка по 4 капсулы или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/организация, принимающая претензии**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»

С.А. Копатько