



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ФУЦИС®

**Препаратнинг савдо номи:** Фуцис®

**Таъсир этувчи модда(ХПН):** флуконазол

**Дори шакли:** таблеткалар

**Таркиби:**

Ҳар бир таблетка қуйидагиларни сақлайди:

**фаол модда:** флуконазол 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг;

**ёрдамчи моддалар:** микрокристаллик целлюлоза (РН102), лактоза моногидрати, повидон К-30, изопропил спирти, тозаланган тальк, магния стеарати, натрий крахмалгликоляти (Тип А), натрий кроскармеллозаси.

**Таърифи:** оқ рангли, думалоқ шаклли, бир томонида синдириш учун чизиғи бўлган чеккалари яссиланган текис таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** мунтазам қўлланиш учун замбуруғларга қарши воситалар.

**АТХ коди:** J02AC01.

### Фармакологик хусусиятлари

#### Фармакодинамикаси

##### Таъсир механизми

Флуконазол триазол гуруҳига мансуб замбуруғга қарши восита ҳисобланади. Унинг асосий таъсир механизми цитохром Р-450 билан бевосита ифодаланган 14 диметиллаш замбуруғли альфа-ланостеролни сусайтиришдан иборат бўлиб, бу замбуруғли эргостерин биосинтезининг муҳим босқичи ҳисобланади. 14 альфа-метилстерол тўпланиши замбуруғли хужайралар мембранасида эргостериолнинг келгуси йўқотилишлари билан ўзаро боғлиқ бўлиб, флуконазолнинг замбуруғга қарши фаоллиги сабаби бўлиши мумкин. Флуконазол сутэмизувчилар Р-450 и турли фермент тизимларига нисбатан замбуруғнинг Р-450 цитохроми ферментлари учун кўпроқ селектив эканлиги кўрсатилган.

Флуконазолни 28 кунгача вақт давомида кунига 50 мг дозада қўллаш эркаларда плазмадаги тестостероннинг концентрациясига ёки туғиш ёшидаги аёлларда стероидларнинг таркибига таъсир кўрсатмайди. Флуконазол кунига 200 мг.дан 400 мг.гача дозада стероидлар эндоген даражаларига ёки соғлом кўнгилли эркаларда АКТГни рағбатлантиришга клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди. Антипирин билан ўзаро таъсир тадқиқотлари шуни тасдиқлайдики, флуконазолнинг бир ёки бир неча 50 мг дозалари унинг метаболизмига таъсир кўрсатмайди.

**In vitro сезувчанлиги:**

**In vitro** флуконазол *Candida* аксарият клиник тарқалган турлари (шу жумладан *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*)га нисбатан замбуруғга қарши фаолликни намоён этади. *C. glabrata* флуконазолга кенг диапазонли мойилликни намоёиш этади, айти пайтда эса *C. krusei* флуконазолга чидамлидир.

Флуконазол *Cryptococcus neoformans* ва *Cryptococcus gattii*, шунингдек эндемик шакллари *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ва *Paracoccidioides brasiliensis*га қарши **in vitro** фаолликни ҳам намоён этади.

##### Фармакокинетик / фармакодинамик хусусиятлари

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда минимал бостирувчи концентрация ва *Candida spp* экспериментал микозларига қарши самарадорлик ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжуд бўлган. Клиник тадқиқотларда АUC ва флуконазол дозаси ўртасида деярли 1:1 чизиқли боғлиқлик мавжуд. Орал кандидозини даволашда ва камроқ даражада кандидемияни

даволашда AUC ёки доза ва муваффақиятли клиник жавоб ўртасида ҳам, гарчи мукамал бўлмасада, тўғри боғлиқлик мавжуд. Худди шундай тарзда, флуконазолнинг янада юқори минимал бостирувчи концентрациясига эга штаммлари томонидан қўзғатилган инфекцияларда даволаш самарадорлиги эҳтимоли камроқ.

#### Резистентлик механизмлари

*Candida spp* азол замбуруғга қарши агентларга бир қатор резистентлик механизмларини ривожлантирди. Маълумки, ушбу резистентлик механизмларидан бир ёки бир нечтасини ривожлантирган замбуруғ штаммлари флуконазолга юқори минимал бостирувчи концентрацияларни намоён қилади, бу *in vivo* ва клиник самарадорликка салбий таъсир кўрсатади.

*C. albicans*дан фарқли равишда, кўпинча ўз хусусиятига кўра флуконазолга мойил бўлмаган *Candida* турлари (масалан, *Candida krusei*) билан суперинфекциялар тўғрисида хабарлар мавжуд. Бундай ҳолатларда, муқобил замбуруғга қарши терапия талаб қилиниши мумкин.

#### Микроорганизмлар резистентлигининг чегаравий миқдорлари (EUCAST таснифи бўйича)

Фармакокинетик/фармакодинамик маълумотлар таҳлили, *in vitro* ва клиник жавоб асосида EUCAST-AFST (Европа микробга қарши сезувчанлик синовлари бўйича қўмита – замбуруғга қарши сезувчанликни тестдан ўтказиш бўйича кичик қўмита) *Candida* турларига нисбатан флуконазол учун чегаравий миқдорларни белгилади (EUCAST Флуконазол рационал ҳужжати (2007), 2-версия). Улар куйидагиларга бўлинган:

- асосан, фармакокинетик / фармакодинамик маълумотлар асосида аниқланган ва муайян турлар бўйича минимал бостирувчи концентрация тақсимланишига боғлиқ бўлмаган турлар билан боғлиқ бўлмаган миқдорлар ва
- кўпинча одамда учрайдиган турлари учун – турлар билан боғлиқ миқдорлар. Ушбу чегаралар куйидаги жадвалда келтирилган:

Замбуруғга қарши	Минимал бостирувчи концентрациянинг ўзига хос турлар энг юқори миқдорлари ( $C \leq / Ч >$ )					Ўзига хос бўлмаган турлар энг юқори миқдорлари <sup>A</sup> $C \leq / Ч >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

C = сезувчан, Ч = чидамли.

A = ўзига хос бўлмаган турлар миқдорлари, асосан, фармакокинетик / фармакодинамик маълумотлар асосида аниқланган бўлиб, муайян турлар минимал бостирувчи концентрация тақсимланишига боғлиқ эмас. Улар фақат муайян энг юқори миқдорлари йўқ организмларда фойдаланиш учун мўлжалланган.

-- = Сезувчанлик юзасидан синов тавсия этилмайди, чунки бу тури дори воситаси билан даволаш учун ёмон самара ҳисобланади.

IE = кўриб чиқилаётган тури дори воситаси билан даволаш учун яхши самара эканлиги далил-исботлари етарлича эмас.

#### **Фармакокинетикаси**

Вена ичидан ва перорал тарзда юборилганда флуконазолнинг фармакокинетик хусусиятлари ўхшашдир.

#### **Сўрилиши**

Перорал тарзда қабул қилингандан сўнг флуконазол яхши сўрилади, плазмадаги даражалари (ва тизимли биокираолишлиги) эса вена ичидан юборилганда эришилган даражага нисбатан 90%дан кўпроқ миқдорни ташкил этади. Ичга қабул қилингандан

сўрилиши овқатланишга боғлиқ бўлмайди. Қорин очлиги ҳолатида плазмадаги энг юқори концентрациялари доза юборилгандан сўнг 0,5 ва 1,5 соат ўртасида кузатилади. Плазмадаги концентрация дозага мутаносибдир. Кунига бир марта частота билан кўп карра қабул қилиш орқали қўлланганда 4-5-суткага келиб 90% барқарор даражаларга эришилади. Одатдаги суткалик дозадан икки баравар юқори кучли доза қўлланиши (1-кунда) 2-кунда плазмада тахминан 90%гача барқарор даражаларга эришилишни таъминлайди.

#### *Тақсимланиши*

Аниқ тақсимланиш ҳажми организмдаги сувнинг умумий миқдorigа яқинлашади. Плазма оксиллари билан боғланиш даражаси паст (11-12%).

Флуконазол барча тадқиқ қилинадиган биологик суюқликларга яхши сингиб киради. Флуконазолнинг сўлак ва балғамдаги даражалари плазмадаги даражалар билан бир хил. Замбуруғли менингитга эга пациентларда флуконазолнинг орқа мия суюқлигидаги даражалари плазмадаги тааллуқли даражаларнинг тахминан 80%ини ташкил этади.

Флуконазолнинг зардобдаги концентрациясидан юқори теридаги юқори концентрациясига эпидермис мугуз парда қатламида, эпидермада ва экрин терда эришилади. Флуконазол мугуз парда қатламида тўпланади. Кунига бир марта 50 мг дозада 12 кундан кейин флуконазол концентрацияси 73 мкг/г.ни ташкил этган ва даволаш тўхтатилгандан сўнг 7 кундан кейин концентрация 5,8 мкг/г.ни ташкил этган. Ҳафтасига бир марта 150 мг дозада қабул қилинган 7-кунда флуконазолнинг мугуз парда қатламидаги концентрацияси 23,4 мкг/г.ни ташкил этган ва даволаш тўхтатилгандан сўнг 7 кундан кейин концентрация 7,1 мкг/г даражасида сақланиб қолган.

Флуконазолнинг тирноқлардаги концентрацияси ҳафтасига бир марта 150 мг дозада 4 ой қабул қилингандан сўнг соғлом тирноқларда 4,05 мкг/г ва шикастланган тирноқларда 1,8 мкг/г.ни ташкил этган; флуконазол терапия тугагандан сўнг 6 ойдан кейин ҳам тирноқ намуналарида аниқланган.

#### *Биотрансформацияси*

Флуконазол фақат кам даражада метаболизацияланади. Радиоактив дозадан фақат 11%и сийдикда ўзгарган кўринишда ажралиб чиқади. Флуконазол СҮР2С9 ва СҮР3А4 изоферментларининг ўртача ингибитори ҳисобланади (“Дориларнинг ўзаро таъсири”га қаранг). Шунингдек, флуконазол СҮР2С19 изоферментининг кучли ингибитори ҳисобланади.

#### *Чиқарилиши*

Флуконазол учун плазмадан ярим чиқарилиш даври тахминан 30 соатни ташкил этади. Асосий экскреция йўли – буйрак бўлиб, бунда юбориладиган дозанинг тахминан 80%и сийдикда ўзгармаган дори воситаси сифатида намоён бўлади. Флуконазол клиренси креатинин клиренсига пропорционал. Айланувчи метаболитлар далил-исботлари йўқ. Плазмадан узоқ вақтли ярим чиқарилиш даври вагинал кандидозда кунига бир марта ва бошқа тавсиялар учун ҳафтасига бир марта бир мартали доза учун узоқ вақтли терапияни таъминлайди.

#### *Буйрак фаолияти етишмовчилигида фармакокинетикаси*

Оғир буйрак фаолияти етишмовчилигига эга пациентларда (гломеруляр филтрация даражаси <20 мл/дақиқа) ярим чиқарилиш даври 30 соатдан 98 соатгача узайтирилган. Тааллуқли равишда, дозани камайтириш керак. Флуконазол гемодиализ ва камроқ даражада перитонеал диализ билан ажралиб чиқади. Гемодиализнинг уч соатлик сеансидан сўнг қондан тахминан 50% флуконазол чиқариб ташланади.

#### *Лактация давридаги фармакокинетикаси*

Ўз болаларини эмизишни вақтинча ёки узоқ вақт тўхтатиб қўйган ўн нафар эмизувчи аёлларда ўтказилган фармакокинетик тадқиқотда 150 мг флуконазолнинг бир мартали дозаси қабул қилингандан сўнг 48 соат мобайнида флуконазолнинг плазма ва она сутидаги концентрациялари баҳоланган. Флуконазол она сутида она плазмасидаги миқдордан тахминан 98% ўртача концентрацияда аниқланган. Доза юборилгандан сўнг 5,2

соатдан кейин она сутида ўртача энг юқори концентрация 2,61 мг/л.ни ташкил этган. Чақалоқ томонидан она сути орқали қабул қилинадиган флуконазолнинг тахминий кундалик дозаси (кунига ўртача 150 мл/кг сут истеъмол қилинган шароитда), сутнинг ўртача энг юқори концентрациясига қараб, суткасига 0,39 мг/л.ни ташкил этади, бу тавсия этиладиган неонатал дозанинг тахминан 40%и (туғилгандан < 2 ҳафтаси) ёки шиллик парда кандидозидида тавсия этилган болалар дозасининг 13%ини ташкил этади.

#### *Болалардаги фармакокинетикаси*

5 та тадқиқотда: 2 та тадқиқотда бир мартали дозалар, 2 та тадқиқотда кўп каррали дозалар ва вақтидан олдин (чала) туғилган чақалоқлар билан 1 та тадқиқотда, жами 113 нафар болада фармакокинетик маълумотлар ўрганилган. Битта тадқиқот маълумотлари тадқиқотлар вақтида таърифлаш линиясида ўзгаришлар сабабли изоҳланмайдиган ҳолатга келган. Қўшимча маълумотлар инсонпарварлик асосидаги тадқиқотлардан олинган.

9 ойликдан 15 ёшгача болаларга 2-8 мг/кг флуконазол қўллангандан сўнг AUC 1 мг/кг доза бирлигига тахминан 38 мкг·ч/мл.ни ташкил этган. Флуконазолнинг плазмадан ўртача ярим чиқарилиш даври 15 соатдан 18 соатгача, тақсимланиш ҳажми эса кўп каррали дозалардан сўнг тахминан 880 мл/кг.ни ташкил этади. Бир мартали дозадан сўнг флуконазолнинг плазмадан ярим чиқарилиш даври юқорироқ бўлган ва тахминан 24 соатни ташкил этган. Буни 11 кунликдан 11 ойликкача болаларда вена ичидан бир мартали 3 мг/кг юборилгандан кейинги флуконазолнинг плазмадан ярим чиқарилиш даври билан солиштириб бўлади. Ушбу ёш гуруҳида тақсимланиш ҳажми тахминан 950 мл/кг.ни ташкил этган.

Чақалоқларда флуконазол қўлланиш тажрибаси вақтидан олдин (чала) туғилган болаларда фармакокинетик тадқиқотлар билан чекланади. Тахминан 28 ҳафта ўртача гестация давомийлигига эга 12 нафар вақтидан олдин (чала) туғилган болада биринчи дозани қабул қилиш пайтида ўртача ёши 24 соат (9-36 соат диапозони)ни, туғилганда ўртача вазни эса 0,9 кг (0,75-1,10 кг диапозони)ни ташкил этган. Етти нафар пациент тадқиқотни якунлади: ҳар 72 соатдан кейин максимал 5 марта вена ичидан 6 мг/кг.дан флуконазол инфузияси юборилди. Ўртача ярим чиқарилиш даври (соат) 1-кунда 74 (44-185 диапозони)ни ташкил этган бўлиб, у вақт ўтиши билан 7-кунда 53 (30-131 диапозони) ва 13-кунда 47 (27-68 диапозони) ўртача миқдоригача камайган. Эгри чизик майдони (мкг·ч/мл) 1-кунда 271 (173-385 диапозони)ни ташкил этган ва 7-кунда 490 (292-734 диапозони) ўртача миқдори билан кўпайган ва 13-кунда 360 (167-566 диапозони) ўртача миқдори билан камайган. Тақсимланиш ҳажми (мл/кг) 1-кунда 1183 (1070-1470 диапозони)ни ташкил этган ва вақт ўтиши билан 7-кунда 1184 (510-2130 диапозони) ва 13-кунда 1328 (1040-1680 диапозони) ўртача миқдоригача кўпайган.

#### *Кекса ёшдаги пациентларда фармакокинетикаси*

Флуконазолнинг бир мартали 50 мг дозасини ичга қабул қилган 65 ёш ва ундан катта ёшдаги 22 нафар пациентда фармакокинетик тадқиқот ўтказилган. Ушбу пациентларнинг ўн нафари бир вақтнинг ўзида диуретиклар қабул қилган.  $C_{max}$  1,54 мкг/мл.ни ташкил этган ва доза юборилгандан сўнг 1,3 соатдан кейин кузатилган. AUC ўртача миқдори  $76,4 \pm 20,3$  мкг·ч/мл, ўртача ярим чиқарилиш даври эса 46,2 соатни ташкил этган. Фармакокинетик кўрсаткичларнинг ушбу миқдорлари соғлом ёш кўнгилли эркаклар учун худди шундай миқдорларга нисбатан юқорироқ бўлган. Диуретикларнинг бирга қабул қилиниши AUC ёки  $C_{max}$  миқдорларини жиддий ўзгартирмаган. Бундан ташқари, кекса ёшдагилар учун креатинин клиренси (74 мл/дақиқа), сийдикда ўзгармаган дори воситасининг фоизи (0-24 соат, 22%) ва флуконазол буйрак клиренси миқдори (0,124 мл/дақиқа/кг), одатда, ёшроқ кўнгиллилардагига нисбатан пастроқ бўлган. Шундай қилиб, кекса ёшдагиларда флуконазол тақсимланишлари ўзгариши ушбу пациентлар гуруҳи буйрак функционал тавсифлари камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

#### **Қўлланилиши**

Фуцис® қуйидаги замбуруғли инфекцияларда тавсия этилади (“Фармакодинамика” бўлимига қаранг).

Катталарга қуйидаги касалликларни даволаш учун:

- криптококкли менингит (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг);
- кокцидиоидомикоз (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг);
- инвазив кандидоз;
- шиллик пардалар кандидози, оғиз-томоқ кандидози, қизилўнгач кандидози, кандидурия ва сурункали тери ва шиллик пардалар кандидози;
- сурункали орал атрофик кандидози (тиш протезидан фойдаланиш туфайли келиб чиққан), оғиз бўшлиғи гигиенаси ёки маҳаллий даволаш етарлича бўлмаган ҳолатда;
- вагинал кандидоз, ўткир ёки қайталанувчан; маҳаллий терапия тўғри келмаган ҳолатда;
- кандидозли баланит, маҳаллий терапия тўғри келмаган ҳолатда;
- дерматомикоз, шу жумладан товон дерматомикози, силлик тери дерматомикози, чов дерматомикози, турли рангли темиртки ва тери кандидоз инфекциялари, мунтазам терапия тавсия этилган ҳолатда;
- дерматофит онихомикоз (онихомикоз), бошқа дори воситалари тўғри келмаган ҳолатда.

Катталарга профилактика учун:

- юқори қайталаниш хавфига эга пациентларда криптококкли менингит;
- юқори қайталаниш хавфига дуч келадиган ОИВ юқтирилган пациентларда қизилўнгач ёки оғиз-томоқ кандидози;
- қайталанувчи вагинал кандидоз частотаси камайиши (йилига 4 ёки undan кўпроқ эпизодлар);
- узоқ вақтли нейтропенияга эга пациентларда (масалан, кимёвий терапия қабул қиладиган гематологик хавфли янги ўсмаларга эга пациентларда ёки гематопозтик найчали хужайралар трансплантациясини олаётган пациентларда) кандидоз инфекциялари профилактикаси (“Фармакодинамика” бўлимига қаранг).

6 ёшдан 17 ёшгача болалар ва ўсмирларга:

Фуцис® шиллик пардалар (оғиз-томоқ, қизилўнгач) кандидозини, инвазив кандидозни, криптококкли менингитни даволаш ва сусайган иммунитетли пациентларда кандидозли инфекцияларни профилактика қилиш учун тавсия этилган. Фуцис® такрорланиш юқори хавфига эга болаларда криптококкли менингит қайталаниши олдини олиш учун қувватловчи терапия сифатида қўлланиши мумкин (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг).  
Терапия культурал ва бошқа лаборатория тадқиқотлари натижалари олингунгача бошланиши мумкин; бироқ ушбу натижалар олинishi билан тааллуқли тарзда антиинфекцион терапияга тузатиш киритилиши керак.  
Замбуруғга қарши дори воситаларидан тегишлича фойдаланиш бўйича расмий қўлланма тўғрисидаги масала кўриб чиқилиши керак.

### **Қўллаш усули ва дозалари**

#### **Дозалаш**

Доза замбуруғли инфекциялар хусусиятига ва оғирлигига асосланиши керак. Кўп қарра дозалашни талаб қиладиган инфекцияларни даволаш клиник кўрсаткичлар ёки лаборатория текширувлари фаол замбуруғли инфекция симптомлари йўқолганлигини тасдиқлангунгача давом этириш керак. Мос бўлмаган даволаш давомийлиги фаол инфекциянинг қайталанишига олиб келиши мумкин.

#### **Катталар**

<b>Кўрсатмалар</b>		<b>Дозалаш</b>	<b>Даволаш давомийлиги</b>
<b>Криптококкоз</b>	-Криптококкли менингитни даволаш.	Кучли доза: биринчи кунда 400 мг. Кейинги доза:	Одатда, энг камида 6-8 ҳафта. Ҳаётга хавф солувчи инфекцияларда суткалик доза

		суткасига бир марта 200-400 мг.	800 мг.гача оширилиши мумкин.
	-Такрорланиши юқори хавфига эга пациентларда криптококкли менингитни қайталаниши олдини олиш учун кувватловчи терапия.	Суткасига бир марта 200 мг.	Номуайян вақтга 200 мг суткалик дозада.
<b>Кокцидиом икоз</b>		Суткасига бир марта 200-400 мг.	Пациент аҳволига қараб, 11 ойдан 24 ойгача. Айрим инфекцияларда, айниқса, бош мия қобиклари шикастланганда ҳар куни 800 доза кўриб чиқилиши мумкин.
<b>Инвазив кандидоз</b>		Кучли доза: биринчи кунда 800 мг. Кейинги доза: кунига бир марта 400 мг.	Умуман, кандидемияда тавсия этиладиган терапия давомийлиги қон микроорганизмида биринчи салбий натижадан ва кандидемия билан боғлиқ симптомлар ва ҳолатлар яхшилангандан сўнг 2 ҳафтани ташкил этади.
<b>Шиллик пардалар кандидозини даволаш</b>	- Оғиз-томоқ кандидози.	Кучли доза: биринчи кунда 200-400 мг. Кейинги доза: суткасига бир марта 100-200 мг.	7 кундан 21 кунгача (ремиссия ҳолатига ўтилгунгача). Иммун функцияси кучли бузилишларга эга пациентларда янада узоқроқ даволаш даврларидан фойдаланиш мумкин.
	- Қизилўнгач кандидози.	Кучли доза: биринчи кунда 200- 400 мг. Кейинги доза: суткасига бир марта 100-200 мг.	14 кундан 30 кунгача (қизилўнгач кандидози ремиссия ҳолатига ўтгунгача). Иммун функцияси кучли бузилишларга эга пациентларда янада узоқроқ даволаш даврларидан фойдаланиш мумкин.
	- Кандидурия.	Суткасига бир марта 200-400 мг.	7 кундан 21 кунгача. Иммун функцияси кучли бузилишларга эга пациентларда янада узоқроқ даволаш даврларидан фойдаланиш мумкин.

	- Сурункали атрофик кандидоз.	Суткасига бир марта 50 мг.	14 кун.
	- Сурункали шиллик-тери кандидози.	Суткасига бир марта 50-100 мг.	28 кунгача. Иммун функцияси кучли бузилишларга эга пациентларда янада узоқроқ даволаш даврларидан фойдаланиш мумкин.
<b>Юқори қайталаниш хавфига эга ОИВ юктирилган пациентларда шиллик парда кандидози қайталанишини профилактика қилиш</b>	- Оғиз-томоқ кандидози.	Суткасига бир марта 100-200 мг ёки ҳафтасига 3 марта 200 мг.	Сурункали иммуносупрессияга эга пациентлар учун номуайян давр.
	- Қизилўнгач кандидози.	Суткасига бир марта 100-200 мг ёки ҳафтасига 3 марта 200 мг.	Сурункали иммуносупрессияга эга пациентлар учун номуайян давр.
<b>Генитал кандидоз</b>	- Ўткир вагинал кандидоз. - Кандидозли баланит.	150 мг.	Бир мартали доза.
	- Қайталанувчи вагинал кандидозни даволаш ва профилактика қилиш (йилига 4 ёки ундан кўпроқ эпизодлар).	Ҳар учинчи кунда 150 мг, умуман 3 та доза (1, 4 ва 7-кун), сўнгра эса қувватловчи доза сифатида ҳафтасига бир марта 150 мг.	Қувватловчи доза: 6 ой.
<b>Дерматомикоз</b>	- <i>товон дерматофитияси</i> ; - <i>силлик тери трихофитияси</i> ; - <i>чов дерматофитияси</i> ; - <i>кандидозли инфекциялар</i> ;	Ҳафтасига бир марта 150 мг ёки кунига бир марта 50 мг.	2 ҳафтадан 4 ҳафтагача, <i>товон дерматофитияси</i> 6 ҳафтагача муддатда даволанишни талаб қилиши мумкин.
	- <i>турли рангли темиратки</i> .	Ҳафтасига бир марта 300-400 мг. Кунига бир марта 50 мг.	1 ҳафтадан 3 ҳафтагача. 2 ҳафтадан 4 ҳафтагача.
	- <i>дерматофитли онихомикоз (онихомикоз)</i> .	Ҳафтасига бир марта 150 мг.	- Даволаш инфекцияланган тирноқ ўсиб чиққунгача давом эттирилиши керак

			(инфекцияланмаган тирнок ўсиши). Қўл тирноклари ва оёқ тирноклари такрорий ўсиши, одатда, тааллуқли равишда, 3 ойдан 6 ойгача ва 6 ойдан 12 ойгача муддатни талаб қилади. Шунга қарамай, ўсиш суръатлари одамларда ёш бўйича ҳам кучли фарқ қилиши мумкин. Узоқ муддатли сурункали тирнок инфекциялари муваффақиятли даволангандан сўнг баъзан хунуклашиб қолади.
<b>Узоқ вақтли нейтропенияга эга пациентларда кандидоз инфекциялари ни профилактика қилиш</b>		Кунига бир марта 200-400 мг.	Даволаш тахмин қилинган нейтропения бошлангунгача бир неча кун олдин бошланиши ва нейтропения даволангач, нейтрофиллар сони мм <sup>3</sup> майдонга 1000 га хужайрадан ортиқ кўпайгандан сўнг 7 кун мобайнида давом эттирилиши керак.

Пациентларнинг махсус гуруҳлари

*Кекса ёшдаги пациентлар*

Дозалашга буйрак функцияси асосида тузатиш киритилиши керак (“Буйрак фаолияти етишмовчилиги”га қаранг).

*Буйрак фаолияти етишмовчилиги*

Флуконазол кўпроқ сийдик билан ўзгармаган фаол модда кўринишида чиқариб юборилади. Бир мартали қабул қилиш билан терапияда ҳеч қандай тузатиш киритиш талаб этилмайди. Флуконазолнинг кўп қаррали дозаларини қабул қилиш тавсия этилган буйрак функцияси бузилишига эга пациентларда (шу жумладан болалар ёшида) кўрсаткичлар бўйича тавсия этиладиган суткалик доза асосида дастлабки доза 50 мг.дан 400 мг.гача тайинланиши керак. Ушбу дастлабки кучли дозадан сўнг суткалик доза (кўрсаткичларга мувофиқ) қуйидаги жадвалга асосланиши керак:

<b>Креатинин клиренси (мл/дақиқа)</b>	<b>Тавсия этиладиган доза фоизи</b>
>50	100%
≤50 (гемодиализ йўқ)	50%
Гемодиализ	100% ҳар бир гемодиализдан сўнг

Гемодиализдаги пациентлар ҳар бир гемодиализдан сўнг тавсия этиладиган 100% дозани қабул қилишлари керак; диализсиз кунларда пациентлар креатинин клиренсига мувофиқ пасайтирилган дозани қабул қилишлари керак.

*Жигар фаолияти етишмовчилиги*

Жигар фаолияти етишмовчилигига эга пациентларда чекланган маълумотлар мавжудлиги туфайли флуконазол жигар дисфункциясига эга пациентларга эҳтиёткорлик билан юборилиши керак (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг).



### Болалар

Кунига максимал 400 мг доза болаларда оширилмаслиги керак. Катталарда худди шундай инфекциялардаги каби даволаш давомийлиги клиник ва микологик жавобга асосланади. Фуцис® бир мартали суткалик доза кўринишида қабул қилинади.

Буйрак функцияси бузилишига эга болаларда “Буйрак фаолияти етишмовчилиги” бўлимига қаранг. Флуконазол фармакокинетикаси буйрак фаолияти етишмовчилигига эга болаларда ўрганилмаган.

*Болалар (6 ёшдан 11 ёшгача):*

<u>Кўрсатмалар</u>	<u>Дозалаш</u>	<u>Тавсиялар</u>
- Шиллик пардалар кандидози.	Дастлабки доза: 6 мг/кг. Кейинги доза: кунига бир марта 3 мг/кг.	Дастлабки дозадан барқарор даражаларга тезроқ эришиш учун биринчи кун фойдаланиш мумкин.
- Инвазив кандидоз; - Криптококкли менингит	Доза: кунига бир марта 6 мг/кг.дан 12 мг/кг.гача	Касаллик оғирлигига қараб.
- Такрорланиш юқори хавфига эга болаларда криптококкли менингитни қайталаниши олдини олиш учун кувватловчи терапия.	Доза: кунига бир марта 6 мг/кг.	Касаллик оғирлигига қараб.
- Сусайган иммунитетли пациентларда кандидозни профилактика қилиш.	Доза: кунига бир марта 3 мг/кг.дан 12 мг/кг.гача.	Кучайган нейтропения даражаси ва давомийлигига қараб (“Дозалаш” бўлимига, “Катталар” кичик бўлимига қаранг).

*Ўсмирлар (12 ёшдан 17 ёшгача):*

Вазн ва пубертат ривожланишга қараб, дори воситасини тайинлаётган шахс дозалашнинг қайси тури (катталар ёки болалар) энг мос эканлигини аниқлаши керак. Клиник маълумотлар болаларда флуконазол клиренси катталардагига нисбатан юқорироқ эканлигини тасдиқлайди. Солиштириб бўладиган тизимли таъсирга эришиш учун катталарда 100, 200 ва 400 мг доза болалардаги 3, 6 ва 12 мг/кг дозага мувофиқ келади.

Болаларда генитал кандидоз кўрсаткичлари хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Бошқа педиатрик кўрсаткичлар учун хавфсизлик бўйича жорий фойдаланиш мумкин бўлган маълумотлар “Ножўя таъсирлар” бўлимида таврифланган. Агар ўсмирларда (12 ёшдан 17 ёшгача) генитал кандидозни даволаш жуда муҳим бўлса, дозалаш катталардаги каби бўлиши керак.

### Юбориш усули

Таблеткалар овқатланишдан қатъи назар бутунлигича ютилиши керак.

### **Ножўя таъсирлар**

Энг кўпинча (> 1/10) қуйидаги ножўя реакциялар тўғрисида хабар берилган: бош оғриши, қориндаги оғриқ, диарея, кўнгил айниши, қайт қилиш, аланинаминотрансферазалар кўпайиши, аспарат-аминотрансферазалар кўпайиши, қонда ишқорли фосфатаза кўпайиши ва тошма.

Флуконазол билан даволашда қуйидаги ножўя реакциялар тааллуқли тез-тезлиги билан кузатилган ва улар тўғрисида хабар берилган: жуда тез-тез ( $\geq 1 / 10$ ); тез-тез (1/100 дан <1/10 гача); тез-тез эмас ( $\geq 1 / 1000$  дан <1/100 гача); кам холларда (1/10 000 дан <1/1000 гача); жуда кам холларда (<1/10000), номаълум (мавжуд маълумотлар бўйича аниқлаш мумкин эмас).

Тизимли аъзолар синфи	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам холларда	Номаълум
Қон ва лимфатик тизим бузилишлар		Камқонлик	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.	
Иммун тизим бузилишлар			Анафилаксия	
Моддалар алмашинуви ва озикланиш томонидан бузилишлар		Иштаҳа пасайиши	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.	
Рухий бузилишлар		Серуйқулик, уйқусизлик		
Асаб тизимидаги бузилишлар	Бош оғриши	Томир тортишишлар, парестезия, бош айланиши, таъм сезиш қобилияти бузилиши.	Тремор	
Эшитиш ва мувозанат органи томонидан бузилишлар		Бош айланиши		
Юрак тизими томонидан бузилишлар			“Пируэтли” юрак қоринчаси тахикардияси (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг), QT оралик вақти узайиши (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг).	
Меъда-ичак касалликлари	Қориндаги оғрик, қусиш, диарея, кўнгил айнаши	Ич қотишли диспепсия, метеоризм, оғиз қуриши.		
Гепатобилинар касалликлар	Аланин аминотрансф ераза кўпайиши (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг), аспаргат-	Холестаз (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг), сариқ касали (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг), билирубин кўпайиши (“Махсус кўрсатмалар”	Жигар фаолияти етишмовчилиги (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг), гепатоцеллюляр некроз (“Махсус кўрсатмалар”га	

	аминотрансф ераза кўпайиши ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг), қонда ишқорли фосфатаза кўпайиши ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).	бўлимига қаранг).	қаранг), гепатит ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг), гепатоцеллюляр шикастланиш ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).	
<b>Тери ва териости тўқималар томонидан бузилишлар</b>	Тошма ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг).	Дори воситаси туфайли токсидермия ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг)*, эшакеми касаллиги ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг), қичима, юқори терлашлик.	Токсинли эпидермал некролиз ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг), Стивенс- Жонсон синдроми ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг), ўткир тарқалган экзантематоз пустулез ("Махсус кўрсатмалар" га қаранг), эксфолиатив дерматит, Квинке шиши, юз шиши, алопеция.	Эозинофи лия ва тизимли симптомла р (DRESS)ни ўз ичига олган дори воситалари га реакциялар
<b>Суяк-мушак ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар</b>		Миалгия		
<b>Умумий касалликлар ва дори воситаси юборилган жойдаги реакциялар</b>		Чарчоқлик, лоҳаслик, астения, иситмалаш.		

\* шу жумладан, турғун дори воситаси эритемаси.

#### Болалар

Педиатрик клиник синовлар вақтида қайд этилган ноҳўя реакциялар хусусияти ва тез-тезлиги ҳамда лаборатория аномалияларини, генитал кандидоз кўрсаткичидан ташқари, катталардаги кўрсаткичлар билан солиштириб бўлади.

#### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

Фаол моддага, азол бирикмаларга ёки ҳар қандай ёрдамчи моддага ўта юқори сезувчанлик.

Бир неча дозалар ўзаро таъсири юзасидан тадқиқот натижалари асосида кунига 400 мг ва ундан юқори кўп қаррали дозаларда Фуцис® қабул қилаётган пациентларга терфенадин қўлланиши тўғри келмайди. Флуконазол қабул қилаётган пациентларга QT оралиқ вақтини узайтирадиган ва (СҮР) ЗА4 Р<sub>450</sub> цитохроми орқали парчаланиб ажралиб чиқадиган цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин ва эритромицин каби бошқа дори воситалари бирга қўлланиши тўғри келмайди (“Махсус кўрсатмалар” ва “Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимларига қаранг).

6 ёшгача бўлган болалар.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

*Қуйидаги дори воситаларининг бирга қўлланиши тўғри келмайди:*

**Цизаприд:** Флуконазол ва цизаприд тайинланган пациентларда “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси каби юрак ҳолатлари тўғрисида хабар берилган. Назорат қилинадиган тадқиқотда кунига бир марта 200 мг флуконазол ва кунига тўрт марта 20 мг цизаприднинг бирга қўлланиши плазмада цизаприд даражалари сезиларли ошиши ва QTс оралиқ вақти узайишини таъминлаши аниқланган. Флуконазол ва цизаприд билан бирга даволаш тўғри келмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

**Терфенадин:** QTс оралиқ вақти узайиши билан боғлиқ иккиламчи жиддий юрак дисритмиялари пайдо бўлиши сабабли терфенадин билан бирга азол замбуруғга қарши дори воситаси қабул қилган пациентларда дори воситаларининг ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилган. Флуконазолнинг 200 мг суткалик дозаси билан ўтказилган биринчи тадқиқотда QTс оралиқ вақти узайиши аниқланмаган. Флуконазолнинг 400 мг ва 800 мг суткалик дозаси билан ўтказилган бошқа тадқиқотда кунига 400 мг ёки ундан кўпроқ дозаларда қабул қилинадиган флуконазол бир вақтда қабул қилинганда плазмада терфенадин даражасини сезиларли ошириши тасдиқланган. 400 мг ёки ундан кўпроқ дозаларда флуконазолнинг терфенадин билан бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг). Кунига 400 мг дан камроқ дозаларда флуконазолнинг терфенадин билан бирга қўлланиши пухта назорат қилиниши керак.

**Астемизол:** Флуконазолнинг астемизол билан бирга қўлланиши астемизол клиренсини камайтириши мумкин. Плазмада астемизол концентрациялари ошиши QT оралиқ вақти узайиши ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси камдан-кам пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва астемизолнинг бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

**Пимозид:** Гарчи *in vitro* ёки *in vivo* ўрганилмаган бўлсада, флуконазолнинг пимозид билан бир вақтда қўлланиши пимозид метаболизми сусайтирилишига олиб келиши мумкин. Плазмада пимозид концентрациялари ошиши QT оралиқ вақти узайиши ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси камдан-кам пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва пимозиднинг бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

**Хинидин:** Гарчи *in vitro* ёки *in vivo* ўрганилмаган бўлсада, флуконазолнинг хинидин билан бир вақтда қўлланиши хинидин метаболизми сусайтирилишига олиб келиши мумкин. Хинидиндан фойдаланиш QT оралиқ вақти узайиши ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси камдан-кам пайдо бўлиши билан боғлиқ. Флуконазол ва хинидиннинг бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

**Эритромицин:** Флуконазол ва эритромициннинг бир вақтда қўлланиши кардиотоксинлик (QT оралиқ вақти узайиши ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси), тааллуқли равишда, тўсатдан юрак тўхтаб қолиши сабабли ўлим хавфини ошириши мумкин. Флуконазол ва эритромициннинг бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

*Қуйидаги дори воситаларининг бирга қўлланиши тавсия этилмайди:*

Галофантрин: Флуконазол СҮР3А4 бирикмасига сусайтирадиган таъсир туфайли плазмада галофантрин концентрациясини ошириши мумкин. Флуконазол ва галофантриннинг бирга қўлланиши кардиотоксинлик (QT оралиқ вақти узайиши ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси), тааллуқли равишда, тўсатдан юрак тўхтаб қолиши сабабли ўлим хавфини ошириши мумкин. Бундай комбинацияга йўл қўйилмаслиги керак (“Махсус кўрсатмалар”га қаранг).

Қуйидаги дори воситалари эҳтиёткорлик билан бирга қўлланиши керак:

Амиодарон: Флуконазолнинг амиодарон билан бирга қўлланиши QT оралиқ вақтини узайтириши мумкин. Флуконазол ва амиодарон қўлланиши зарур ҳолларда, айниқса, флуконазолнинг юқори (800 мг) дозаларида эҳтиёткор бўлиш керак.

Қуйидаги дори воситалари эҳтиёткорлик ва дозага тузатиш киритиш билан бирга қўлланиши керак:

Бошқа дори воситаларининг флуконазолга таъсири

Рифампицин: Флуконазол ва рифампициннинг бирга қўлланиши AUC 25% камайишига ва флуконазол ярим чиқарилиш даврининг 20% қисқаришига олиб келган. Бир вақтнинг ўзида рифампицин қабул қилаётган пациентларда флуконазол дозалари оширилишини эътиборга олиш керак.

Дори воситалари ўзаро таъсирини ўрганиш шуни тасдиқладики, флуконазол озик-овқат, циметидин, антацидлар билан перорал қабул қилинганда ёки кўмик трансплантациясида организмнинг умумий нурланишидан сўнг қўлланганда флуконазол сўрилишининг клиник аҳамиятли ёмонлашиши юз бермайди.

Гидрохлоротиазид: Фармакокинетик ўзаро таъсирлар тадқиқотида флуконазол қабул қилаётган соғлом кўнгиллиларга гидрохлоротиазиднинг кўп каррали дозаларда бирга тайинланиши плазмада флуконазол концентрациясини 40%га оширган. Бундай таъсир бир вақтнинг ўзида диуретиклар қабул қилаётган пациентларда флуконазолни қабул қилиш режими ўзгаришига олиб келмаслиги керак.

Бошқа дори воситаларининг флуконазолга таъсири

Флуконазол 2С9 ва 3А4 изоферментлари Р<sub>450</sub> (СҮР) цитохромининг ўртача ингибитори ҳисобланади. Шунингдек, флуконазол СҮР2С19 изоферментининг кучли ингибитори ҳисобланади. Қуйида қайд этилган кузатилган / хужжатлар билан тасдиқланган ўзаро таъсирларга қўшимча равишда, флуконазол билан бирга парчаланиб ажралиб чиқадиган бошқа СҮР2С9, СҮР2С19 ва СҮР3А4 бирикмаларининг плазмадаги концентрациялари ошиш хавфи мавжуд. Шу туфайли ушбу комбинациялардан фойдаланишда эҳтиёткорликка риоя этилиши ва пациентлар пухта назорат қилиниши керак. Флуконазол ферментини сусайтириш таъсири флуконазолнинг узоқ вақтли ярим чиқарилиш даври туфайли флуконазол билан даволаш тўхтатилгандан сўнг 4-5 кун мобайнида сақланиб қолади (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

Альфентанил: Флуконазол (400 мг) ва вена ичидан юбориладиган альфентанил (20 мкг/кг) билан бир вақтда даволашда соғлом кўнгиллиларда альфентанил эгри чизик остидаги майдон (AUC)<sub>0-∞</sub>, чамаси, СҮР3А4 бирикмасини сусайтириш орқали 2 баравар катталаштирган. Альфентанил дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол амитриптилин ва нортриптилин таъсирини кучайтиради. 5-нортриптилин ва/ёки S-амитриптилин дастлаб комбинацияланган терапияда ва бир ҳафтадан кейин ўлчаниши мумкин. Амитриптилин / нортриптилин дозасига, зарур ҳолларда, тузатиш киритилиши керак.

В амфотерицин: Инфекцияланган меъерий ва иммуносупрессирланган сичқонларда флуконазол ва В амфотерицинининг бир вақтда қўлланиши қуйидаги натижаларни кўрсатди: *S. albicans* тизимли инфекциясида биров замбуруғга қарши таъсир, *Cryptococcus neoformans* билан бош суяги ичидаги инфекцияларда ўзаро таъсир мавжуд эмаслиги ва *Aspergillus fumigatus* тизимли инфекциясида икки дори воситасининг бир-бирига зид келиши. Ушбу тадқиқотларда олинган натижаларнинг клиник аҳамияти номаълум.

Антикоагулянтлар: Постмаркетинг тадқиқотларида, бошқа замбуруғга қарши азол бирикмалар қабул қилинган ҳолатдаги каби варфарин билан бир вақтда флуконазол қабул қилган пациентларда протромбин вақти узайиши туфайли қон кетиш (қонталаш, бурундан қон кетиш, меъда-ичакдан қон кетиш, гематурия ва мелена) ҳолатлари тўғрисида хабар берилган. Флуконазол ва варфарин билан бир вақтда даволашда протромбин вақти, чамаси, СҮР2С9 орқали варфарин метаболизми сусайиши туфайли 2 баравар узайтирилган. Флуконазол билан бир вақтда кумарин ёки индандион туридаги антикоагулянтлар қабул қиладиган пациентларда протромбин вақти пухта назорат қилиниши керак. Антикоагулянт дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

Бензодиазепинлар (қисқа вақтли таъсир), масалан, мидазолам, триазолам: Мидазолам перорал тарзда юборилгандан сўнг флуконазол мидазолам концентрациялари ва психомотор таъсирларнинг сезиларли ошишига олиб келган. 200 мг флуконазол ва 7,5 мг мидазоламнинг перорал тарзда бирга қўлланиши мидазоламнинг АУС миқдорини ва ярим чиқарилиш даврини, тааллуқли равишда, 3,7 марта ва 2,2 марта оширган. Кунига 200 мг флуконазол ва 0,25 мг триазолам перорал тарзда бир вақтда қўлланганда, триазоламнинг АУС миқдорини ва ярим чиқарилиш даврини, тааллуқли равишда, 4,4 марта ва 2,3 марта оширган. Флуконазол билан бир вақтда даволашда триазоламнинг потенцияланган ва узок вақтли таъсирлари кузатилган. Агар флуконазол қабул қилаётган пациентларга бензодиазепин билан бирга терапия ўтказилиши талаб қилинса, бензодиазепин дозасини камайтириш кўриб чиқилиши ва пациентлар тегишли равишда назорат қилиниши керак.

Карбамазепин: Флуконазол карбамазепин метаболизмини сусайтиради ва зардобда карбамазепин таркибини 30%га кўпайтиради. Карбамазепин токсинлиги ривожланиш хавфи мавжуд. Концентрация/ концентрация самарасига қараб карбамазепин дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

Кальций каналлари блокаторлари: Кальций каналлари айрим антагонистлари (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил ва фелодипин) СҮР3А4 орқали парчаланиб ажралиб чиқади. Флуконазол кальций каналлари антагонистларининг тизимли таъсирини кучайтириш имкониятига эга. Ножўя таъсирлар пайдо бўлиши устидан тез-тез кузатув олиб бориш тавсия этилади.

Целекоксиб: Флуконазол (кунига 200 мг) ва целекоксиб (200 мг) билан бир вақтда даволашда целекоксиб  $C_{max}$  ва АУС кўрсаткичлари, тааллуқли равишда, 68% ва 134%га ошган. Флуконазол билан бирга қўлланишда целекоксиб дозасининг ярми талаб қилиниши мумкин.

Циклофосфамид: Циклофосфамид ва флуконазол билан комбинацияланган терапия зардобда билирубин ва зардоб креатинини таркиби оширилишига олиб келади. Ушбу комбинациядан билирубин ва зардоб креатинини миқдори оширилиш юқори хавфи эътиборга олинган ҳолда фойдаланиш мумкин.

Фентанил: Фентанилнинг флуконазол билан эҳтимолий ўзаро таъсири туфайли фентанил билан интоксикациянинг битта ўлим билан тугаган ҳолати тўғрисида хабар берилган. Бундан ташқари, соғлом кўнгиллиларда флуконазол фентанилнинг ажралиб чиқишини анча секинлаштиради. Фентанилнинг юқори концентрацияси нафас сиқилишига олиб келиши мумкин. Пациентлар нафас сиқилиш ривожланиши потенциал хавфини диққат билан кузатишлари керак. Фентанил дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари: Флуконазол аторвастатин ва симвастатин каби СҮР3А4 орқали ёки флувастатин каби СҮР2С9 орқали парчаланган ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари билан бирга қўлланганда миопатия ва рабдомиолиз хавфи кучаяди. Бирга терапия ўтказиш зарур ҳолларда, пациент миопатия ва рабдомиолиз симптомлари юзасидан кузатилиши ва креатинкиназ назорат қилиниши керак. Агар креатинкиназнинг сезиларли ошиши кузатилса ёхуд миопатия/ рабдомиолиз ташхисланса ёки шубҳа қилинса, ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари қўлланишини тўхтатиш керак.

Олапариб: Флуконазол каби СҮР3А4 ўргача ингибиторлари плазмада олапариб концентрациясини оширади; биргаликда фойдаланиш тавсия этилмайди. Агар

комбинацияни четлаб ўтиш мумкин бўлмаса, олапариб дозасини кунига икки марта 200 мг.гача чекланг.

Иммуносупрессорлар (масалан, циклоспорин, эверолимус, сиролимус ва такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол циклоспориннинг концентрацияси ва АУС миқдорини сезиларли даражада оширади. Флуконазол (суткасига 200 мг дозада) ва циклоспорин (кунига 2,7 мг/кг) билан бир вақтда даволашда циклоспорин эгри чизиғи остидаги майдон 2,8 баравар катталашгани кузатилган. Ушбу комбинациядан, циклоспорин концентрациясига қараб, циклоспорин дозасини пасайтириш орқали фойдаланиш мумкин.

Эверолимус: Флуконазол *in vitro* ёки *in vivo* ўрганилмаганлигига қарамай, флуконазол СҮРЗА4 бирикмасини сусайтириш орқали зардобда эверолимус концентрациясини ошириши мумкин.

Сиролимус: Флуконазол, тахминан, СҮРЗА4 ва Р-гликопротеин орқали сиролимус метаболизмини сусайтириш орқали плазмада сиролимус концентрациясини оширади. Ушбу комбинациядан, сиролимус самараси/ концентрацияси ўлчовларига қараб, сиролимус дозасига тузатиш киритиш орқали фойдаланиш мумкин.

Такролимус: Флуконазол перорал тарзда юборилганда, ичакларда СҮРЗА4 орқали такролимус метаболизмини сусайтириши туфайли плазмада такролимус концентрациясини 5 баравар ошириши мумкин. Такролимус вена ичидан юборилганда ҳеч қандай жиддий фармакокинетик ўзгаришлар кузатилмаган. Такролимус юқори даражалари нефротоксинлик билан боғлиқ деб ҳисобланади. Перорал тарзда қабул қилиш учун такролимус дозаси такролимус концентрациясига қараб камайтирилиши керак.

Лосартан: Флуконазол лосартан билан даволаш вақтида юзага келадиган II-ангиотензин рецептори антагонизми катта қисми учун жавоб берадиган фаол метаболитида (Е-31 74) лосартан метаболизмини сусайтиради. Пациентларда артериал босимни доимий назорат қилиб бориш керак.

Метадон: Флуконазол плазмада метадон концентрациясини ошириши мумкин. Метадон дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

Ностероидли яллиғланишга қарши препаратлар: Фақат флурбипрофен юборилганга нисбатан флуконазол билан бирга қўлланганда, флурбипрофеннинг  $C_{max}$  ва АУС миқдори, тааллуқли равишда, 23% ва 81%га ошган. Худди шундай, флуконазол рацемик ибупрофен (400 мг) билан бирга қабул қилинганда, фармакологик фаол изомер [S - (+) - ибупрофен]нинг  $C_{max}$  ва АУС миқдори, фақат рацемик ибупрофен қабул қилинган пайтдаги кўрсаткичларга нисбатан, тааллуқли равишда, 15% ва 82%га ошган.

Флуконазол махсус ўрганилмаганлигига қарамай, флуконазол СҮР2С9 орқали парчаланадиган бошқа ностероидли яллиғланишга қарши дори воситалари (масалан, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак) тизимли экспозициясини ошириши мумкин. Ностероидли яллиғланишга қарши дори воситалари билан боғлиқ ноҳўя таъсирлар ва токсинликни тез-тез кузатиб бориш тавсия этилади. Ностероидли яллиғланишга қарши дори воситалари дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

Фенитоин: Флуконазол фенитоиннинг жигар метаболизмини сусайтиради. 200 мг флуконазол ва 250 мг фенитоиннинг бирга вена ичидан такроран юборилиши фенитоин АУС24 75% ва  $C_{min}$  128% оширилишига сабаб бўлган. Бирга қўлланганда фенитоин токсинлигига йўл қўймаслик учун зардобда фенитоин концентрацияси даражасини назорат қилиш керак.

Преднизон: Жигар трансплантациясига эга пациентларда преднизон билан даволашда, флуконазол билан уч ойлик терапия тўхтатилгандан сўнг буйрак усти безлари қобиғи ўткир фаолият етишмовчилиги ривожланганлиги тўғрисида хабар берилган. Флуконазол қўлланишининг тўхтатилиши тахминан СҮРЗА4 кучли фаоллигини пайдо қилган, бу преднизон метаболизми ошишига олиб келган. Флуконазол ва преднизон билан узоқ вақт даволанаётган пациентлар флуконазолни қабул қилиш тўхтатилгандан сўнг буйрак усти безлари қобиғи фаолият етишмовчилигини пухта назорат қилишлари керак.

**Рифабутин:** Флуконазол зардобда рифабутин концентрациясини оширади, бу рифабутин AUC миқдорининг 80%гача ошишига олиб келади. Флуконазол ва рифабутин тайинланган пациентларда шикастланишлар тўғрисида хабарлар мавжуд. Комбинацияланган терапияда рифабутин токсинлиги симптомларини ҳисобга олиш керак.

**Саквинавир:** Флуконазол СҮРЗА4 таъсири остида саквинавир метаболизми сусайтирилиши ва Р-гликопротеин сусайтирилиши туфайли саквинавирнинг AUC ва  $C_{max}$  миқдорини, тааллуқли равишда, тахминан 50% ва 55%га оширади. Саквинавир/ ритонавир билан ўзаро таъсир ўрганилмаган ва янада ифодали бўлиши мумкин. Саквинавир дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

**Сульфонилмочевина:** Соғлом кўнгиллиларда флуконазол перорал сульфонилмочевина ҳосилалари (масалан, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) билан бир вақтда қўлланганда уларнинг плазмадан ярим чиқарилиш даврини узайтириши тасдиқланган.

Бирга тайинланганда қонда глюкоза даражасини тез-тез мониторинг қилиш ва сульфонилмочевина дозасини тааллуқли равишда пасайтириш тавсия этилади.

**Теofilлин:** Ўзаро таъсирлар плацебо-назорат қилинадиган тадқиқотида 14 кун мобайнида 200 мг дозада флуконазол юборилиши теofilлин клиренси ўртача миқдори 18%га камайишига олиб келган. Теofilлинни юқори дозаларда қабул қилаётган пациентлар ёки теofilлин токсинлиги юқори хавфида флуконазол қабул қилишда теofilлин токсинлиги аломатлари юзасидан кузатилиши керак. Токсинлик аломатлари пайдо бўлганда терапия ўзгартирилиши керак.

**Алкалоид барвинка:** Эҳтимол, флуконазол плазмада барвинка алкалоидлари (масалан, винкрестин ва винбластин) даражаларини ошириши ва нейротоксинликка олиб келиши мумкин, бу эса, СҮРЗА4 бирикмаларига сусайтирувчи таъсир билан боғлиқ бўлиши мумкин.

**А витамини:** Трансретин кислотаси (А витамини кислота шакли) ва флуконазол билан комбинацияланган терапия олган пациентлардан бири хабарига мувофиқ, марказий нерв тизими билан боғлиқ ножўя таъсирлар бош мия сохта-тумори кўринишида ривожланган бўлиб, улар флуконазол билан даволаш тўхтатилгандан сўнг йўқолган. Ушбу комбинациядан марказий асаб тизими билан боғлиқ эҳтимолий ножўя таъсирлар ҳисобга олинган ҳолда фойдаланиш мумкин.

**Вориконазол:** (СҮР2С9, СҮР2С19 ва СҮРЗА4 ингибитори): 8 нафар соғлом эркакда ичга вориконазол (1 кун мобайнида ҳар 12 соатда 400 мг, сўнгра 2,5 кун мобайнида ҳар 12 соатда 200 мг) ва перорал тарзда флуконазол (1-кунда 400 мг, сўнгра 4 кун мобайнида ҳар 24 соатда 200 мг) бирга қабул қилиниши вориконазолнинг  $C_{max}$  ва AUC миқдорлари, тааллуқли равишда, ўртача 57% (90% ДИ: 20%, 107%) ва 79% (90% ДИ: 40%, 128%) ошишига олиб келган. Вориконазол ва флуконазолнинг ушбу таъсирни бартараф қиладиган камайтирилган дозаси ва/ёки частотаси аниқланмаган. Агар вориконазолдан кетма-кетликда флуконазолдан кейин фойдаланилса, вориконазол билан боғлиқ ножўя таъсирлар мониторинги тавсия этилади.

**Зидовудин:** Флуконазол перорал қўлланилганда зидовудин клиренси 45%га пасайиши туфайли зидовудиннинг  $C_{max}$  ва AUC миқдорларини, тааллуқли равишда, 84% ва 74%га оширади. Флуконазол билан комбинацияланган терапиядан сўнг зидовудиннинг ярим чиқарилиш даври ҳам тахминан 128%га узайтирилади. Ушбу комбинацияни қабул қилаётган пациентлар зидовудин билан боғлиқ ножўя реакциялар ривожланиши юзасидан назорат қилинишлари керак. Зидовудин дозасини пасайтириш имконияти кўриб чиқилиши мумкин.

**Азитромицин:** 18 нафар соғлом кўнгиллиларда очиқ рандомизацияланган уч томонлама кесишган тадқиқотда перорал тарзда қабул қилинган азитромициннинг битта 1200 мг дозасида перорал тарзда қабул қилинган флуконазолнинг битта 800 мг дозаси фармакокинетикасига таъсири, шунингдек флуконазолнинг азитромицин



фармакокинетикасига таъсири баҳоланган. Флуконазол ва азитромицин ўртасида ҳеч қандай жиддий фармакокинетик ўзаро таъсир мавжуд бўлмаган.

Орал контрацептивлар: Комбинацияланган орал контрацептив билан иккита фармакокинетик тадқиқот бир неча флуконазол дозаларидан фойдаланиб ўтказилган. Флуконазолнинг 50 мг дозасида гормонлар даражасида аҳамиятли таъсирлар бўлмаган, айти пайтда кунига 200 мг дозада этинилэстрадиол ва левоноргестрелнинг АУС миқдорлари, тааллуқли равишда, 40% ва 24%га кўпайган. Шундай қилиб, флуконазолдан ушбу дозаларда кўп қарра фойдаланиш комбинацияланган орал контрацептиви самарадорлигига таъсир кўрсатиш эҳтимоли узок.

Ивакафтор: Потенциялаш таъсирининг трансмембранли ўтказувчанлиги регулятори (CFTR) ивакафторнинг бирга қўлланиши ивакафтор экспозицияси даражасини 3 баравар ва гидроксиметил-ивакафтор (M1) даражасини 1,9 баравар оширган. Флуконазол ва эритромицин каби СҮРЗА ўртача ингибиторларини бирга қабул қилаётган пациентлар учун ивакафтор дозасини кунига бир марта 150 мг.гача пасайтириш тавсия этилади.

## **Махсус кўрсатмалар**

### Қирма темиртки

Флуконазол болаларда қирма темирткини даволаш учун ўрганилган. У самарадорлик бўйича гризеофульвиндан юқори эмаслиги, муваффақиятли даволаш умумий кўрсаткичи эса 20%дан камроқ эканлиги тасдиқланган. Шу туфайли Фуцис® қирма темирткини даволаш учун қўлланмаслиги керак.

### Криптококкоз

Флуконазолнинг бошқа жойлар криптококкози (масалан, ўпка ва тери криптококкози)ни даволашдаги самарадорлиги далил-исботлари чекланган, шу туфайли дозалаш бўйича тавсиялар йўқ.

### Чўқур эндемик микозлар

Флуконазолнинг эндемик микозларнинг паракокцидиоидомикоз, тери-лимфатик споротрихоз ва гистоплазмоз каби бошқа шакллари даволашдаги самарадорлиги далил-исботлари чекланган бўлиб, бу дозалаш бўйича аниқ тавсияларга тўсқинлик қилади.

### Буйрак тизими

Фуцис® буйрак дисфункциясига эга пациентларга эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак ("Қўллаш усули ва дозалар"га қаранг).

### Буйрак усти безлари фаолияти етишмовчилиги

Маълумки, кетоконазол буйрак усти безлари фаолияти етишмовчилигини пайдо қилади, бу камдан-кам ҳолатларда бўлсада, флуконазолга ҳам тааллуқлидир. Преднизон билан бирга даволаниш билан боғлиқ буйрак усти безлари фаолияти етишмовчилиги ("Дориларнинг ўзаро таъсири"га қаранг).

### Гепатобилиар тизим

Фуцис® жигар дисфункциясига эга пациентларга эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак. Флуконазол қабул қилиниши, энг аввало, жиддий асосий касалликларга эга пациентларда жиддий жигар токсинлиги, шу жумладан ўлим ҳолати билан пайдо бўлиш камдан-кам ҳолатлари билан боғлиқ бўлган. Флуконазол билан боғлиқ гепатотоксинлик ҳолатларида умумий суткалик дозага, терапия давомийлигига, пациент жинси ёки ёшига очиқдан-очиқ боғлиқлик кузатилмаган. Флуконазол гепатотоксинлиги, одатда, терапия тўхтатилгандан сўнг қайтарилувчи бўлган.

Флуконазол билан терапия вақтида функционал жигар намуналари аномал натижалари кузатилган пациентлар янада жиддий жигар шикастланишлари ривожланиши юзасидан пухта назорат қилинишлари керак.

Пациент жигарга жиддий таъсир симптомлари (асосан астения, анорексия, доимий кўнгил айнаши, қайт қилиш ва сариқ касали) тўғрисида хабардор бўлиши керак. Бундай ҳолатларда флуконазол билан даволаш зудлик билан тўхтатилиши ва пациент шифокор билан маслаҳатлашиши керак.

### Юрак - қон-томир тизими

Айрим азоллар, шу жумладан флуконазол, электрокардиограммада QT оралиқ вақт узайиши билан боғлиқ бўлади. Флуконазол тўғриланиш калий каналлари ( $K_{ir}$ ) токини сусайтириш орқали QT оралиқ вақт узайишини юзага келтиради. Бошқа дори воситалари (масалан амиодарон) томонидан юзага келтирилган QT оралиқ вақт узайиши  $P_{450}$  (СҮР) 3А4 цитохромини ингибициялаш орқали кучайтирилиши мумкин. Постмаркетинг кузатуви вақтида флуконазол қабул қилган пациентларда QT оралиқ вақт узайиши ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси жуда камдан-кам ҳолатлари қайд этилган. Ушбу ҳисоботлар юрак структурали касалликлари, электролитлар алмашинуви бузилишлари каби кўплаб аралаш хавф омилларига эга оғир пациентларни ҳамда муайян таъсирга эга бирга ўтказиладиган даволашни ўз ичига олган. Гипокалиемиа ва кучайиб борувчи юрак фаолияти етишмовчилигига эга пациентлар ҳаёт учун хавфли юрак қоринчаси аритмияси ва “пируэт” туридаги юрак қоринчаси тахикардияси пайдо бўлиш юқори хавфига дуч келадилар.

Фуцис® потенциал проаритмик ҳолатларга эга пациентларга эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак.

QT оралиқ вақтини узайтириши мумкин бўлган ва  $P_{450}$  (СҮР) 3А4 цитохроми орқали парчаланиб ажралиб чиқадиган бошқа дори воситалари билан бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” ва “Дориларнинг ўзаро таъсири”га қаранг).

### Галофантрин

Галофантрин тавсия этилган терапевтик дозада QT оралиқ вақтини узайтириши ва СҮР3А4 субстрати эканлиги тасдиқланган. Шу туфайли флуконазол ва галофантриннинг бирга қўлланиши тавсия этилмайди (“Дориларнинг ўзаро таъсири”га қаранг).

### Дерматологик реакциялар

Флуконазол билан даволаш вақтида пациентларда камдан-кам ҳолатларда Стивенс-Жонсон синдроми ва токсинли эпидермал некролиз каби эксфолиатив тери реакциялари ривожланган. ОИТС касаллигига эга пациентлар кўплаб дори воситаларига оғир тери реакциялари ривожланишига кўпроқ мойил бўлади. Агар флуконазол билан боғлиқ ҳисобланган тошма сиртки замбуруғли инфекциядан даволанган пациентда ривожланса, ушбу дори воситаси билан келгуси терапия тўхтатилиши керак. Агар инвазив / тизимли замбуруғли инфекцияларга эга пациентларда дувулаган тошма ривожланса, бундай пациентлар пухта назорат қилиниши, агар буллез шикастланишлар ёки мультиформли эритема ривожланса флуконазол билан терапия эса тўхтатилиши керак.

### Юқори сезувчанлик

Камдан-кам ҳолатларда анафилаксия тўғрисида хабар берилган (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар”га қаранг).

### $P_{450}$ цитохроми

Флуконазол СҮР2С9 ва СҮР3А4 ўртача ингибитори ҳисобланади. Шунингдек, СҮР2С19 кучли ингибитори ҳисобланади. Фуцис® ҳамда СҮР2С9, СҮР2С19 ва СҮР3А4 орқали парчаланиб ажралиб чиққан тор терапевтик диапазонли дори воситалари билан бир вақтда даволанган пациентлар назорат қилиниши керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири”га қаранг).

### Терфенадин

Кунига 400 мг.дан камроқ дозаларда флуконазолнинг терфенадин билан бирга қўлланиши пухта назорат қилиниши керак (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” ва “Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимларига қаранг).

### Ёрдамчи моддалар

Таблеткалар таркибида лактоза моногидрати мавжуд. Галактозани ўзлаштира олмаслик, Лаппа лактаза етишмовчилиги ёки глюкоза-галактоза мальабсорбцияси каби камдан-кам учрайдиган ирсий касалликларга эга пациентлар мазкур дори воситасини қабул қилмасликлари керак.

**Ҳомиладорлик ва лактация даврида:**

### Ҳомиладорлик

Кузатув тадқиқоти ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги мобайнида флуконазол қабул қилган аёлларда тўсатдан аборт юқори хавфини тасдиқлаган.

Энг камида уч ой ёки ундан кўпроқ вақт мобайнида флуконазолнинг юқори дозалари (қунига 400-800 мг) билан кокцидиоидомикоздан даволанган оналар чақалоқларида кўплаб туғма аномалиялар (шу жумладан брахицефалия, кулоқ дисплазияси, улкан олд лиқилдоқ, сон суяги қийшайиши ва билак-елка синостози) тўғрисида хабарлар мавжуд. Флуконазол қўлланиши ва ушбу таъсирлар ўртасидаги боғлиқлик аниқ эмас.

### Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар репродуктив токсинликни тасдиқлаган.

Флуконазол стандарт дозаларда ва қисқа муддатли даволаш усулларида ҳомиладорлик даврида қўлланмаслиги керак, бу очикдан-очик зарур бўлган ҳолатлар бундан мустасно. Флуконазол юқори дозаларда ва/ёки узоқ вақтли даволаш курслари билан ҳомиладорлик даврида қўлланмаслиги керак, ҳаёт учун потенциал хавfli инфекциялар мавжуд ҳолатлар бундан мустасно.

### Лактация даври

Флуконазол она сутига ўтади ва плазмадаги концентрация билан бир хил концентрацияга етади (“Фармакокинетика” бўлимига қаранг). Флуконазол бир мартали 150 мг дозада қабул қилингандан сўнг эмизиш давом этирилиши мумкин. Флуконазол такрорий ёки юқори дозаларда қабул қилингандан сўнг эмизиш тавсия этилмайди. Она учун Фуцис® дори воситасига клиник зарурат билан бир қаторда, бола ривожланиши ва соғлиғи учун эмизишнинг аҳамияти ҳамда Фуцис® дори воситаси қўлланишидан чақалоқ ва она соғлиғи учун ҳар қандай эҳтимолий салбий оқибатлар ҳисобга олиниши керак.

### Фертиллиқ

Флуконазол каламушлар ургочи ёки эркаклари фертиллигига таъсир кўрсатмаган.

### ***Транспорт воситалари ва бошқа хавfli механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири***

Флуконазолнинг автотранспортни бошқариш ва бошқа механизмлардан фойдаланиш қобилиятига таъсири юзасидан тадқиқотлар ўтказилмаган.

Фуцис® қабул қилинганда бош айланиши ва томир тортишишлар эҳтимоли тўғрисида пациентларни огоҳлантириш (“Ножўя таъсирлар”га қаранг) ва агар ушбу симптомлардан бирор-бири пайдо бўлса, автотранспортни бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлашдан сақланишни тавсия этиш керак.

### **Дозани ошириб юборилиши**

#### *Симптомлари:*

Флуконазол билан дозани ошириб юборилиши тўғрисида хабар берилган. Галлюцинациялар ва параноидал хатти-ҳаракат тўғрисида хабар берилган.

#### *Даволаш:*

Дозани ошириб юборилиши ҳолатида симптоматик даволаш, яъни қувватловчи терапия ва меъдани ювиб ташлаш самарали бўлиши мумкин.

Флуконазол, асосан, сийдик орқали ажралиб чиқади, шу туфайли мажбурий диурез ажралиб чиқиш тезлигини ошириши мумкин. Уч соатли гемодиализ сеанси плазмадаги даражасини тахминан 50%га пасайтиради.

### **Чиқарилиш шакли**

4 та таблеткадан блистерда, 1 та блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон ўрамда.

### **Сақлаш шароити**

Курук, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

**Яроқлик муддати**

3 йил.

**Дорихонадан берилиш тартиби**

Рецепт буйича.

**Ишлаб чиқарувчи:**

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

**Манзили:**

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone,  
Phase-II, Pithampur, Dist.-Dhar, Madhya Pradesh-454774, Хиндистон.

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситасини сифати бўйича эътирозларни  
(таклифлар) қабул қилувчи ташкилотни номи ва манзили**

“BARAKA DORI FARM” МЧЖ ХК

100100, Тошкент шаҳри, Яккасарой тумани, Бобур кўчаси, 16 А-уй.

Тел.: +(99878) 150 97 97; факс: +(99878) 150 97 87

Уяли тел.: +(99893) 388 87 82

E-mail: [pv@kusum.uz](mailto:pv@kusum.uz)