



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ФУЦИС®

Препаратнинг савдо номи: Фуцис®

Таъсир этувчи модда (ХПН): флуконазол

Дори шакли: инфузия учун эритма

Таркиби:

Ҳар 100 мл эритма куйидагиларни сақлайди:

фаол модда: флуконазол - 200 мг;

ёрдамчи моддалар: 0,9% натрий хлорид, инъекция учун сув.

Таърифи: рангсиздан бироз сарғиш ранггача бўлган тиниқ эритма.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Тизимли фойдаланиш учун замбуруғларга қарши воситалар. Триазол ҳосилалари.

АТК коди: J02AC01

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

Флуконазол - бу триазолли замбуруғларга қарши восита. Унинг асосий бирламчи таъсир механизми замбуруғнинг эргостероли биосинтезидаги ажралмас қисми бўлган Р₄₅₀ цитохроми воситасида замбуруғли 14 альфа-ланостерол-деметилланишни бостиришдир. 14 альфа-метил стеролларнинг тўпланиши замбуруғ хужайралари мембранаси томонидан эргостеролнинг навбатдаги йўқотилишига ўзаро боғлиқ бўлиб, ва флуконазолнинг замбуруғларга қарши фаоллиги учун жавобгар бўлиши мумкин. Флуконазол турли хил сут эмизувчилар Р₄₅₀ цитохроми фермент тизимларига қараганда замбуруғларнинг Р₄₅₀ цитохром ферментлари учун кўпроқ мослашгандир.

28 кун давомида кунига 50 мг флуконазол қабул қилиниши эркаларда зардобдаги тестостерон концентрациясига ёки фертил ёшдаги аёлларда стероидлар концентрациясига таъсири йўқлиги исботланган. Кунига 200 дан 400 мг гача бўлган флуконазол қабул қилиниши эндоген стероид даражаларига ёки соғлом эркак кўнгиллиларнинг АКГГ томонидан стимуляцияланган таъсирга жавобан клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир қилмайди. Антипирин билан ўзаро таъсирли тадқиқотлар шуни кўрсатадики, 50 мг флуконазолнинг бир марталик ёки кўп марталик дозаси унинг метаболизмига таъсир қилмайди.

In vitro сезувчанлиги

Флуконазол *in vitro* шароитда клиник жиҳатдан кенг тарқалган *Candida* турларига мансуб (шу жумладан *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) замбуруғларга қарши таъсир кўрсатади. *C. glabrata* кенг сезувчанлик диапозонини намоён қилади, аммо бир вақтда *C. krusei* патогени эса флуконазолга чидамлидир.

Флуконазол шунингдек, *in vitro* шароитда *Cryptococcus neoformans* ва *Cryptococcus gattii* ларга нисбатан, шунингдек, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ва *Paracoccidioides brasiliensis* эндемик замбуруғ патогенларига нисбатан фаолдир.

Фармакокинетик/фармакодинамик ўзаро таъсирлари

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра МІС қийматлари ва *Candida spp.* томонидан келиб чиқадиган экспериментал микозларга қарши самарадорлиги ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжуд. Клиник синовларда АУС ва флуконазол дозаси ўртасида деярли 1: 1 чизиқли боғлиқлик мавжуд. Шунингдек, АУС ёки дозаси ўртасида тўғридан-тўғри,

номукаммал бўлса, ҳам боғлиқлик мавжуд бўлиб, оғиз кандидози ва кам даражада кандидемияни даволашда муваффақиятли клиник жавоб кузатилган. Худди шундай тарзда, МІС даражаси юқори бўлган штаммлар томонидан юзага келган инфекцияларни Флуконазол билан даволаш эҳтимоли камроқ.

Резистентлик механизми

Замбуруғларга қарши азол воситаларига *Candida spp.* резистентлик кўрсатишнинг бир қатор механизмларини ишлаб чиқди. Маълумки, ушбу резистентлик механизмларидан бирини ёки бир нечасини ишлаб чиққан замбуруғ штаммлари флуконазолга нисбатан юқори минимал ингибирловчи концентрацияларни (МІС) намоёиш қилади *ва натижада in vivo шароитида* клиник самарадорликка салбий таъсир кўрсатади.

Кўпгина ҳолатларда, одатда табиий ҳолда флуконазолга сезувчанлиги бўлмаган *C. albicans* турларидан фаркланувчи *Candida* турлари билан суперинфекция ҳолатлари ҳақида хабарлар мавжуд (масалан, *Candida krusei*). Бундай ҳолларда муқобил замбуруғларга қарши терапия талаб қилиниши мумкин.

Назорат нуқталари (EUCAST маълумотларига кўра)

in vitro сезувчанлик ва клиник жавобларнинг фармакокинетик/фармакодинамик (ФК/ФД) маълумотларини таҳлил қилиш асосида, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) *Candida* турлари учун флуконазолнинг назорат нуқталарини белгилаб берди. (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2). Улар турларга боғлиқ бўлмаган назорат нуқталарга ажратилиб, асосан ФК/ФД маълумотлари асосида аниқланди ва айрим турларга хос бўлган МІС нинг тарқалишига боғлиқ бўлмади, шунингдек одамларда инфекция билан энг кўп боғлиқ бўлган нуқталардан мустақил равишда аниқланди. Ушбу назорат нуқталари куйидаги жадвалда келтирилган:

Антибактериал восита	Турга хос назорат нуқталар (S</R>)					Турга хос бўлмаган назорат нуқталар ^A S</R>
	<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

S = сезувчанлик, R = чидамлилик

A = турга боғлиқ бўлмаган назорат нуқталари асосан ФК / ФД маълумотлари асосида аниқланди ва айрим турларга хос бўлган МІС тақсимланишига ҳам боғлиқ бўлмайди. Улардан фақат махсус назорат нуқталарига эга бўлмаган организмлар учун фойдаланишга мўлжалланган.

- Ушбу тур дори воситаси билан терапия учун нишон бўлмаганлиги сабабли, сезувчанликни текшириш тавсия этилмайди.

IE = Ушбу кўрилатган тур дори воситаси билан терапия учун нишон эканлиги ҳақида исботлар етарли эмас.

Фармакокинетикаси

Флуконазолнинг фармакокинетик хусусиятлари томир ичига ва оғиз орқали юборишда бир хил.

Сўрилиши

Флуконазол оғиз орқали юборилгандан сўнг яхши сўрилади ва препаратнинг қон зардобидаги даражаси (тизимли биокираолишлилиги) қон зардобидаги флуконазол даражасининг 90% дан ошади, бу препаратни томир ичига юбориш билан эришилади. Бир вақтнинг ўзида озик-овқат истеъмол қилиш, оғиз орқали юборилганда препаратнинг сўрилишига таъсир қилмайди. Қон зардобидаги энг чўкки концентрацияга препаратни наҳорга қабул қилганидан кейин 0,5-1,5 соатдан кейин эришилади. Препаратнинг қон

зардобдаги концентрацияси дозага мутаносибдир. 90% даражадаги мувозанат концентрациясига даволанишнинг 4-5-кунида препаратни бир кун бир марта қўлланилганда эришилади. Кундалик дозадан 2 баравар кўп бўлган зарбли дозани (биринчи кун) қўллашда, қўлланилишининг иккинчи кунига зардобдаги 90% даражадаги мувозанат концентрациясига эришишга имкон беради.

Тақсимланиши

Тақсимланиш ҳажми организмдаги сувнинг умумий миқдорига тенг. Зардоб оқсиллари билан боғланиш даражаси паст (11-12%).

Флуконазол барча текшириладиган суюқликларга яхши кириб боради. Сўлак ва балғамдаги флуконазол даражаси қон зардобдаги препаратнинг концентрациясига мутаносиб. Замбуруғли менингит билан касалланган беморларда орқа мия суюқлигидаги флуконазол даражаси қон зардобдаги концентрациянинг 80% га етади.

Терида флуконазолнинг юқори концентрацияси зардобдаги концентрациядан ошиб кетади, ва шохли қават, эпидермис, дерма ва терда тўпланади. Флуконазол шохли қават қатламида тўпланиб қолади. Кунига бир марта 50 мг дозадан фойдаланганда, 12 кунлик даволанишдан кейин флуконазолнинг концентрацияси 73 мг/г ни ва даволаш тугаганидан кейин 7 кун - 5,8 мкг/г ни ташкил қилади. Ҳафтада бир марта 150 мг дозадан фойдаланганда, даволашнинг 7-кунида флуконазолнинг концентрацияси 23,4 мкг/г ни ташкил қилади; Кейинги дозадан 7 кун ўтгач, концентрация 7,1 мг / г ни ташкил қилади.

Тирноқ касалликлари бўлган одамларда 4 ой давомида ҳафтасига бир марта 150 мг дан қўлланилгандан кейин тирноқларда флуконазолнинг концентрацияси 1,8 мкг/г ни ташкил қилади; терапия тугаганидан 6 ой ўтгач, тирноқ намуналарида флуконазол аниқланади.

Метаболизми

Флуконазол қисман метаболланади. Радиоактив изотоплар билан белгиланган дозани киритишда фақат 11% флуконазол модификацияланган шаклда сийдик билан чиқарилади. Флуконазол СYP2C9 ва СYP3A4 изоферментларининг селектив ингибитори ҳисобланади ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг), шунингдек, 2C19 изоферментининг ингибиторидир.

Чиқарилиши

Флуконазолнинг қон зардобидан ярим чиқарилиш даври 30 соатни ташкил қилади. Препаратнинг катта қисми буйраклар орқали чиқарилади ва киритилган дозанинг 80% сийдикда ўзгармаган ҳолда аниқланади. Флуконазол клиренси креатинин клиренсига мутаносибдир. Қонда айланадиган метаболитлари аниқланмаган. Қон зардобидан давомли ярим чиқарилиш даври ҳисобига препаратни вагинал кандидоз учун бир марта, шунингдек бошқа кўрсатмалар бўлганда ҳафтада бир марта ишлатишга имкон беради.

Буйрак етишмовчилигидаги фармакокинетикаси

Оғир буйраклар етишмовчилиги бор бўлган беморларда (КФТ <20 мл/минут) ярим чиқарилиш даври 30 дан 98 соатгача ошади. Шунинг учун дозани камайтириш керак. Флуконазол танадан гемодиализ ва озроқ даражада перитонеал диализ ёрдамида чиқарилади. Уч соатлик гемодиализ сеансидан сўнг, тахминан 50% флуконазол қондан чиқарилади.

Болалардаги фармакокинетикаси

Фармакокинетик маълумотларни баҳолаш 113 та бола ёшидаги беморда 5 та клиник тадқиқодда ўтказилди: 2 та тадқиқод бир марталик дозани ўрганиш, 2 та тадқиқод кўп марталик такрорий қўлланилиши бўйича ва 1 та тадқиқод эрта туғилган чақалоқларда ўтказилган. Бир тадқиқот маълумотлари, тадқиқод давомида рецептура шаклланиш йўлларида ўзгаришлар юзага келгани учун талқин бузилди. Қўшимча маълумотлар хайрия тадқиқотидан олинган.

9 ойликдан 15 ёшгача бўлган болаларда 2-8 мг/кг флуконазол қўлланилгандан сўнг, 1 мг/кг доза бирлиги учун тахминан 38 мг/соат/мл АUC ўрнатилди. Флуконазолнинг зардобдаги ярим чиқарилиш даври ўртача 15 дан 18 соатгача бўлган ва такрорий қўлланилгандан кейин тақсимланиш ҳажми тахминан 880 мл/кг ни ташкил қилган.

Флуконазолнинг зардобдаги ярим чиқарилиш даври бир марталик дозадан сўнг тахминан 24 соатни ташкил қилди. Бу 11 кундан 11 ойгача бўлган болаларда бир марталик 3 мг/кг бир марталик дозадан кейин флуконазолнинг зардобдаги ярим чиқарилиш даври билан таққосланма тенгдир. Ушбу ёш гуруҳидаги тақсимланиш ҳажми 950 мл /кг га тенг бўлди. Фармакокинетик тадқиқотларда янги туғилган чақалоқлар орасида флуконазол билан тажриба чекланган. Биринчи дозани қабул қилишнинг ўртача ёши 24 соатни ташкил қилди (9-36 соат оралиғида) ва ўртача 28 ҳафта давом этган ҳомиладорликдан 12 та эрта туғилган чақалоқларда туғилишнинг ўртача вазни тахминан 0,9 кг (0,75-1,10 кг оралиғида) бўлди. Етти беморда тадқиқотни якунланди: ҳар 72 соатда максимал 6 мг/кг венага флуконазол инфузия ҳолида юборилди. Ўртача ярим чиқарилиш даври (соатлар) 1-куни 74 (44-185 оралиғида) ни ташкил этди, бу вақт ўтиши билан ўртача қийматларга камайди ва 7-куни 53 (30-131 оралиғида) ва 13-кунга 47-куни (27-68 оралиғида) камайди. Эгри чизик майдони ости (мкг соат/мл) 1-куни 271 (173-385 оралиғида) ни ташкил этди ва 7-куни ўртача 490 га (292-734 оралиғида) ошди ва 13-куни ўртача 360 га камайди (167-566 оралиғида). Тақсимланиш ҳажми (мл/кг) биринчи куни 1183 (1070-1470 оралиғида) ни ташкил этди ва вақт ўтиши билан 7-кунида 1184 (510-2130 оралиғида) ва 13-куни 1328 (1040-1680 оралиғида) га кўтарилди.

Кекса ёшдаги беморларда фармакокинетикаси

Фармакокинетик тадқиқот 65 ёш ва ундан катта бўлган 22 та беморда ўтказилди, улар 50 мг флуконазолнинг бир марталик оғиз орқали қабул қилинган дозасини олишди. Ушбу беморларнинг ўн нафари бир вақтнинг ўзида диуретикларни қабул қилишган. Смаҳ 1,54 мг / мл ни ташкил этди ва дозани киритгандан кейин 1,3 соат ўтгач аниқланди. AUC нинг ўртача қийматлари $76,4 \pm 20,3$ мкг соат / мл ни ташкил этди, ва ўртача якуний ярим чиқарилиш даври 46,2 соатни ташкил этди. Фармакокинетик параметрларнинг ушбу кўрсаткичлари соғлом ёш эркак жинси кўнгиллиларда белгиланган мутаносиб кўрсаткичлардан юқори. Диуретикларни бир вақтда қўллаш AUC ёки Смаҳ га сезиларли таъсир кўрсатмади. Бундан ташқари, ёш кўнгиллиларга қараганда креатинин клиренси (74 мл/минут), сийдикда аниқланган препарат фоиз улуши (0-24 соатда, 22%) ва кекса ёшдаги буйрақлар учун флуконазол клиренсини баҳолаш (0,124 мл/минут/кг) одатда паст эди. Шундай қилиб, кекса ёшдаги флуконазол диспозициясининг ўзгариши ушбу гуруҳдаги буйрақлар фаолияти хусусиятларининг пасайиши билан боғлиқ.

Қўлланилиши

Флуконазол қуйидаги замбуруғ инфекциялари учун қўлланилади:

Флуконазол катталардаги қуйидаги касалликларни даволаш учун қўлланилади, масалан:

- криптококк менингити ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг);
- кокцидиоидоз ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг);
- инвазив кандидозлар;
- шиллиқ пардалар кандидози, шу жумладан оғиз ютқин кандидози ва қизилўнгач кандидози, кандидурия, терининг ва шиллиқ пардаларнинг сурункали кандидози;
- маҳаллий стоматологик гигиена воситалари самарасизлиги ҳолатларидаги сурункали атрофик кандидоз (тиш протезларидан фойдаланиш натижасида келиб чиқадиган кандидоз).

Флуконазол катталардаги қуйидаги касалликларни олдини олиш учун қўлланилади, масалан:

- ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларда криптококк менингитининг қайталаниши;
- ОИТС билан касалланиш хавфи юқори бўлган беморларда оғиз ютқин ёки қизилўнгач кандидозининг қайталаниши;
- узок муддатли нейтропения кузатиладиган беморларда кандидоз инфекцияларни олдини олиш (масалан, кимётерапия олаётган ёмон сифатли хавфли қон

касалликлари билан касалланганлар ёки гемопозтик ўзак хужайралари трансплантацияси қилинган беморлар).

Флуконазол янги туғилган чақалоқлар, чақалоқлар, юришни бошлаган болалар, 0 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар ва ўспиринларни даволаш учун кўрсатилган:

- Флуконазол шиллик қаватлар кандидози (огиз ютқин кандидоз, қизилўнғач кандидози), инвазив кандидоз, криптококк менингити ва иммунитети паст бўлган беморларда кандидоз инфекцияларини олдини олиш учун қўлланилади. Флуконазол билан даволаш ривожланиш хавфи юқори бўлган болаларда криптококк менингитининг қайталанишини олдини олиш учун қўллаш мумкин ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Даволаш ўстириш учун олинган намунанинг микробиологик натижалари ва бошқа лаборатория текширувлари маълум бўлгунга қадар бошланади, аммо бу натижалар олингач, замбуруғларга қарши даволаш мос равишда созланиши керак.

Замбуруғларга қарши воситаларни тегишли равишда ишлатилиши бўйича расмий қўлланмалар кўриб чиқилиши керак.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалаш

Доза замбуруғ инфекциясининг табиати ва огирлик даражасига асосланган бўлиши керак. Таврорий фойдаланишни талаб қиладиган инфекцияларни даволаш клиник тадқиқотлар ёки лаборатория текширувлари фаол замбуруғ инфекцияси йўқолганлигини кўрсатгунча давом эттирилиши керак.

Даволашнинг етарли бўлмаган даври фаол инфекциянинг қайталанишига олиб келиши мумкин.

Катталар

Кўрсатмалар		Дозалаш тартиби	Даволаш давомийлиги
Криптококкоз	Криптококк менингитини даволаш	Зарбли доза: 400 мг биринчи кун Кейинги доза: 200–400 мг/суткада	Одатда 6–8 ҳафтадан кам эмас. Ҳаётга хавф солувчи инфекцияларда, кундалик дозани 800 мг гача кўтариш мумкин
	Криптококк менингити ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларда қайталанишини олдини олиш бўйича ушлаб турувчи терапия сифатида	200 мг / суткада	Кунига 200 мг дозада қўлланилиши даволашнинг давомийлигини чекламайди
Кокцидиоидоз		200–400 мг/суткада	Беморнинг аҳволига қараб 11-24 ой ёки ундан узокрок. Инфекциянинг баъзи шакллари, айниқса менингит учун, суткага 800 мг дозаси мақсадга мувофиқ бўлиши мумкин
Инвазив кандидозлар		Зарбли доза: 800 мг биринчи кун. Ушлаб турувчи доза:	Одатда, кандидемияни даволашнинг тавсия этилган давомийлиги қон

		400 мг/суткада	экмасининг нинг биринчи салбий натижалари ва кандидемия белгилари ва аломатлари йўқолганидан кейин 2 ҳафтани ташкил қилади.
Шиллик қаватлар кандидози	Оғиз ютқин кандидози	Зарбли доза: 200–400 мг биринчи кун кейинги доза: 100–200 мг/суткада	7-21 кун (оғиз ютқин кандидозининг ремиссиясига эришилгунга қадар). Оғир иммунитет танқислиги бўлган беморлар учун даволаниш муддати оширилиши мумкин
	Қизилўнгач кандидози	Зарбли доза: 200–400 мг биринчи кун Кейинги доза: 100–200 мг/суткада	14-30 кун (қизилўнгач кандидозининг ремиссиясига эришилгунга қадар). Оғир иммунитет танқислиги бўлган беморлар учун даволаниш муддати оширилиши мумкин
	Кандидурия	200–400 мг/суткада	7–21 кун. Оғир иммунитет танқислиги бўлган беморлар учун даволаниш муддати оширилиши мумкин
	Сурункали атрофик кандидоз	50 мг/суткада	14 кун
	Тери ва шиллик қаватларнинг сурункали кандидози	50–100 мг/суткада	28 кунгача. Оғир инфекцияга чалинган ва иммунитет танқислиги бўлган беморлар учун даволаниш муддати оширилиши мумкин
ОИТС билан касалланган беморларда шиллик қават кандидозининг ривожланиш хавфи юқори бўлганда қайталанишини олдини олиш	Оғиз ютқин кандидози	100–200 мг/суткада ёки ҳафтада 200 мг 3 марта	Сурункали иммунитет пасайган беморларда чекланмаган вақт давомида
	Қизилўнгач кандидози	100–200 мг/ суткада ёки ҳафтада 200 мг 3 марта	Сурункали иммунитет пасайган беморларда чекланмаган вақт давомида
Кандидоз инфекцияларни олдини олиш		200–400 мг	Даволаш кутилаётган нейтропения ривожланишидан бир неча

		кун олдин бошланиши ва >1000/мм ³ нейтрофиллар сони кўпайганидан кейин 7 кун давом этиши керак.
--	--	--

Махсус бемор гуруҳлари

Кекса ёшдаги беморлар

Доза буйраклар фаолиятини ҳисобга олган ҳолда танланиши керак ("Буйрак етишмовчилиги" бўлимига қаранг).

Буйрак етишмовчилиги

Флуконазол асосан сийдикда ўзгармаган фаол моддалар сифатида ажралиб чиқади. Бир марталик дозада қўлланилишида дозани ўзгартириш талаб қилинмайди. Буйраклар фаолияти бузилган беморларда (шу жумладан болаларда), агар даволанишнинг биринчи кунда препаратнинг кўп дозалари талаб қилинадиган бўлса, баъзи кўрсатмалар учун тавсия этилган суткалик дозага қараб, дастлабки дозани 50-400 мг дан фойдаланиш керак. Зарбли дозадан кейин суткалик дозани (кўрсатмаларга қараб) қуйидаги жадвалга мувофиқ ҳисоблаш керак:

Креатинин клиренси, мл/дақиқа	Тавсия этиладиган дозани қисми
>50	100%
≤50 (диализсиз)	50%
Доимий диализ	100 % (ҳар бир диализдан сўнг)

Мунтазам диализда бўлган беморлар ҳар бир диализдан сўнг тавсия этилган дозани 100% қабул қилиши керак. Диализ ўтказилмайдиган кунда бемор креатинин клиренси учун мослаштирилган дозани қабул қилиши керак.

Жигар етишмовчилиги

Флуконазолни жигар фаолияти бузилган одамларда эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак, чунки ушбу тоифадаги беморларда флуконазолни истеъмол қилиш тўғрисида маълумотлар етарли эмас ("Махсус кўрсатмалар" ва "Ножўя таъсирлари" бўлиmlарига қаранг).

Педиатрик беморлар

Педиатрик беморларда максимал суткалик дозаси 400 мг дан ошмаслиги керак.

Катталардаги ўхшаш инфекцияларда бўлгани каби, даволаниш муддати ҳам клиник ва микологик жавобга боғлиқ. Флуконазол кунига бир марта қўлланилади.

Буйраклар фаолияти бузилган болаларда препаратнинг дозасини "Буйрак етишмовчилиги" бўлимига қаранг. Буйрак етишмовчилиги бўлган болаларда флуконазолнинг фармакокинетикаси ўрганилмаган (буйраклари кўпинча етук бўлмаган "муддатига етиб туғилган чақалоқлар" учун қуйидаги жадвалга қаранг).

Янги туғилган чақалоқлар, юришини бошлаган болалар ва болалар (28 кунликдан 11 ёшгача).

Кўрсатмалар	Доза	Тавсиялар
Шиллик каватлар кандидози	Бошланғич доза — 6 мг/кг. Ушлаб турувчи доза — 3 мг/кг/суткада	Бошланғич дозани биринчи кун мувозанатли концентрацияга тез эришиш мақсадида биринчи кун қўллаш мумкин
Инвазив кандидозлар Криптококк менингити	6–12 мг/кг/суткада	Касаллик оғирлик даражасига боғлиқ равишда
ивожланиш хавфи юқори бўлган болаларда криптококк менингитининг қайталанишини олдини	6 мг/кг/суткада	Касаллик оғирлик даражасига боғлиқ равишда

олиш учун ушлаб турувчи терапия сифатида		
Иммунитет танқислиги бор бўлган беморларда кандидозни олдини олиш	3–12 мг/кг/суткада	Индуцирланган нейтропениянинг даражаси ва давомийлигига боғлиқ равишда (катталар учун доза бўлимига қаранг)

Ўсмирлар (12 ёшдан 17 ёшгача)

Тана вазни ва балоғатга етиш белгиларининг ривожланишига кўра, шифокор қайси дозани (катталар ёки болалар учун) бемор учун мақбуллигини баҳолаши керак. Клиник маълумотлар шуни кўрсатадики, болаларда флуконазол клиренси катталарга нисбатан юқори. Катталар учун 100, 200 ва 400 мг дозаларда ва болаларда 3, 6 ва 12 мг / кг дозаларда фойдаланиш таққосланадиган тизимли таъсирга эришишга олиб келади.

Муддатига етиб туғилган чақалоқлар (0 дан 27 кунгача)

Янги туғилган чақалоқларда флуконазол аста-секин чиқарилади.

Муддатига етиб туғилган чақалоқларда дозани танлаш учун кам фармакокинетик маълумотлар мавжуд.

Ёши	Дозалар	Тавсиялар
Муддатига етиб туғилган чақалоқлар: (0 дан 14 кунгача)	Янги янги туғилган чақалоқлар, юришни бошлаган болалар, ва болалар учун мг / кг ҳисобида бир хил доза - ҳар 72 соатда.	Ҳар 72 соатда максимал 12 мг / кг дозадан ошмасин.
Муддатига етиб туғилган чақалоқлар: (15 дан 27 кунгача)	Янги янги туғилган чақалоқлар, юришни бошлаган болалар, ва болалар учун мг / кг ҳисобида бир хил доза - ҳар 48 соатда.	Ҳар 48 соатда максимал 12 мг / кг дозадан ошмасин.

Қўлланилиш усули

Флуконазол беморнинг клиник ҳолатига қараб оғиз орқали ёки томир ичига юборилиши мумкин. Вена ичига юборишдан оғиз орқали юборишга ёки аксинча алмаштирилганда, суткалик дозани ўзгартиришга ҳожат йўқ.

Вена ичига юбориш 10 мл/дақиқадан ошмайдиган тезликда амалга оширилиши керак. Флуконазол эритмаси натрий хлор эритмасида инфузия учун тайёрланади, 9 мг/мл (0,9%), ҳар 200 мг (100 мл флаконда) таркибида 15 ммоль на + ва С1- мавжуд. Флуконазол эритмаси натрий хлор эритмасида тайёрланганлиги сабабли, натрий ёки суюқликни чеклашни талаб қиладиган беморларда суюқликни юбориш тезлигини ҳисобга олиш керак.

Ножўя таъсирлари

Қайд қилинган энг кўп учрайдиган ножўя таъсирлари ($> 1/10$) - бош оғриғи, қорин оғриғи, ич кетиши, кўнгил айнаши, қусиш, зардобдаги АЛТ, АСТ ва ишқорий фосфатаза даражаларининг кўтарилиши ва тошма.

Маълумотлар мавжуд ва қуйидаги ножўя таъсирлар қуйидаги частотада кузатилган: жуда тез-тез ($-1 / 10$), тез-тез ($-1 / 100$, $<1/10$), тез-тез эмас ($-1/1000$, $<1/100$), кам ҳолларда ($-1/10,000$, $<1/1000$), жуда кам ҳолларда ($<1/10000$) ва частотаси номаълум (мавжуд маълумотларга кўра баҳоланиш имконияти йўқ).

Аъзолар тизими синфи	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда
Қон ва лимфа		Камқонлик	Агранулоцитоз,

Тизими томонидан бузилишлар			лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
Иммун тизими томонидан бузилишлар			Анафилаксия
Метаболизм ва овқатланиш бузилишлари		Иштаҳа пасайиши	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия
Психик бузилишлар		Уйқучанлик, уйқусизлик	
Асаб тизими томонидан бузилишлар	Бош оғриғи	Талвасалар, парестезиялар, бош айланиши, таъм билиш бузилишлари	Титроқ
Эшитиш ва мувозанат аъзолари томонидан бузилишлар		Вертиго	
Юрак томонидан бузилишлар			«Пируэт» типида қоринчалар тахикардияси («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), QT оралигининг узайиши («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг)
Ошқозон ичак томонидан бузилишлар	Қоринда оғрик, кусиш, ич кетиши, кўнгил айнаши	Қабзият, диспепсия, қорин дам бўлиши, оғиз қуриши	
Жигар ва ўт йўллари томонидан бузилишлар	АлАТ («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), АсАТ («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), ишқорий фосфатаза («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг) даражалари кўтарилиши	Холестази («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), сариклик («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), билирубин даражаси кўтарилиши («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).	Жигар етишмовчилиги («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), гепатоцеллюляр некроз («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), гепатит («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), гепатоцеллюляр зарарланиш («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).
Тери ва тери ости тўқимаси томонидан бузилишлар	Тошма («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).	Дори воситаларидан ривожланадиган дерматит* («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), эшакеми («Махсус	Токсик эпидермал некролиз («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), Стивенс — Джонсон синдроми («Махсус кўрсатмалар»

		кўрсатмалар» бўлимига қаранг), кичишиш, тер ажралиши кучайиши	бўлимига қаранг), ўткир тарқалган экзантематоз пустулез («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг), эксфолиатив дерматит, томирлар шиши, юз шишиши, алопеция
Мушак, скелет ва бириктирувчи тўқима томонидан бузилишлар		Миалгия	
Умумий бузилишлар ва юборилган соҳада реакциялар		Чарчок, ҳолсизланиш, астения, иситма	

* шу жумладан, белгиланган дори воситаларидан юзага келдиган эритема

Болалар

Болалар иштирокидаги клиник тадқиқотлардаги лаборатория текшируви натижаларида меъёрдан чекланишлар ва ножўя таъсирларнинг частотаси ва таснифи катталарники билан таққосланма тенг бўлган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Фаол моддага, бошқа азол бирикмаларига ёки препаратнинг ҳар қандай ёрдамчи моддаларига юқори сезувчанлик.

Ўзаро таъсир ўтказиш бўйича тадқиқотлар натижаларига кўра узок вақт давомида флуконазолни кунига 400 мг / суткада ёки ундан кўп дозада қўлланилган беморларда флуконазол ва терфенадинни бир вақтнинг ўзида қўллаш тақиқланади. Флуконазолни QT оралиғини узайтирадиган ва P₄₅₀ цитохром (CYP) 3A4 томонидан метаболизмга учраган бошқа дорилар, масалан, цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон и эритромицин билан бир вақтда қабул қилиш тақиқланади ("Дориларнинг ўзаро таъсири" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Дориларнинг ўзаро таъсири

Куйидаги дорилар билан биргаликда фойдаланиш тақиқланади.

Цизаприд. Флуконазол ва цизапридни бир вақтнинг ўзида қабул қиладиган беморларда юракдан келиб чиқадиган ножўя реакциялар, шу жумладан "пируэт" типидagi қоринчалар тахикардияси ривожланиши ҳақида хабар берилган. Назорат остида ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, кунига бир марта 200 мг флуконазолни ва кунига 4 марта 20 мг цизапридни қўллаш қон зардобидaги цизаприд даражасининг сезиларли даражада ошишига ва QTс оралиғининг узайишига олиб келди. Флуконазол ва цизапридни бир вақтнинг ўзида қўллаш тақиқланади ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Терфенадин. Терфенадин билан бир вақтнинг ўзида азолли замбуруғларга қарши препаратларни қўллайдиган беморларда QTс оралиғининг узайиши натижасида келиб чиқадиган оғир юрак ритмининг бузилиши ҳолатлари мавжуд бўлганлиги сабабли ўзаро таъсирли тадқиқотлар ўтказилди. Бир тадқиқот давомида кунига 200 мг дозада фақат флуконазолдан фойдаланганда QTс оралиғининг узайиши кузатилмади. Флуконазолни кунига 400 ва 800 мг дозада қўллаш бўйича бошқа бир тадқиқот маълумотлари шуни

кўрсатдики, кунига 400 мг дозада флуконазолни қабул қилишда ушбу икки препаратни бир вақтнинг ўзида қўлланилганда қон зардободаги терфенадин миқдорини сезиларли даражада ошди. Флуконазолни кунига ≥ 400 мг дозада терфенадин билан қўллаш биргаликда қўлаш тақиқланган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг). Флуконазолни кунига < 400 мг дозада терфенадин билан бир вақтда қўлланилганда, беморнинг аҳволини синчковлик билан кузатиб бориш керак.

Астемизол. Флуконазол ва астемизолни биргаликда қўллаш астемизол клиренсини камайтириши мумкин. Натижада қон зардободаги астемизол концентрациясининг ортиши QT оралиғининг узайишига ва камдан-кам ҳолларда "пируэт" типигаги қоринчалар тахикардиясига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва астемизолни бир вақтнинг ўзида қўллаш тақиқланган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Пимозид. Флуконазол ва пимозиддан биргаликда фойдаланиш пимозид метаболизмининг ингибирланишига олиб келиши мумкин, аммо *in vitro* ва *in vivo* тегишли тадқиқотлар ўтказилмаган. Қон зардободаги пимозид концентрациясининг ошиши QT оралиғининг узайишига ва кам ҳолларда "пируэт" типигаги қоринчалар тахикардиясининг ривожланишига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва пимозидни бир вақтнинг ўзида қўллаш тақиқланган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Хинидин. Флуконазол ва хинидиннинг биргаликда қўлланилиши хинидин метаболизмининг ингибирланишига олиб келиши мумкин, аммо тегишли *in vitro* ва *in vivo* тадқиқотлар ўтказилмаган. Қон зардободаги хинидин концентрациясининг ошиши QT оралиғининг узайишига ва камдан-кам ҳолларда "пируэт" типигаги қоринчалар тахикардиясининг ривожланишига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва хинидинни бир вақтнинг ўзида қўллаш тақиқланган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Эритромицин. Флуконазол ва эритромицинни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши потенциал равишда кардиотоксиклик (QT оралиғининг узайиши, "пируэт" типигаги қоринчалар тахикардияси) хавфни ошириши ва натижада тўсатдан юрак ўлимига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва эритромицинни бир вақтнинг ўзида қўллаш тақиқланган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Флуконазол ва қуйидаги дори препаратларни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши тавсия этилмайди

Галофантрин. Флуконазол СYP3A4 ни ингибирлаши туфайли қон зардободаги галофантрин концентрациясининг ошишига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва галофантринни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши потенциал равишда кардиотоксиклик (QT оралиғининг узайиши, "пируэт" туридаги қоринчалар тахикардияси) хавфини кучайишига ва натижада тўсатдан юрак ўлимига олиб келиши мумкин. Ушбу дориларнинг комбинациясини қўллашдан сақланинг ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Амиодарон. Флуконазол ва амиодаронни бир вақтда қўлланилишида QT оралиғининг узайиши юзага келиши мумкин. Шу сабабли, иккала дори препаратни биргаликда қўллашда, айниқса, юқори дозада флуконазол (800 мг) қўлланилганда, эҳтиёт бўлиш керак.

Флуконазол ва қуйидаги препаратларни биргаликда қўлланилишида фойдаланиш ва дозани мослаштиришида эҳтиёткорлик талаб этилади.

Бошқа дори препаратларнинг флуконазолга таъсири:

Рифампицин. Флуконазол ва рифампицинни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши AUC нинг 25% га пасайишига ва флуконазолнинг ярим чиқарилиш даврининг 20% га қисқаришига олиб келди. Шунинг учун рифампицинни қабул қиладиган беморлар учун флуконазол дозасини кўпайтириш мақсадга мувофиқлигини кўриб чиқиш керак.

Ўзаро таъсирларга бағишланган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, флуконазолни озиқ-овқат, циметидин, антацидлар билан бир вақтда қабул қилиниши ёки кейинги суяк кўмиги

трансплантацияси учун бутун танани нурлантириш, оғиз орқали юборилган флуконазолнинг сўрилишига клиник жиҳатдан муҳим таъсир кўрсатмайди.

Гидрохлортиазид. Фармакокинетик ўзаро таъсирни ўрганишга бағишланган тадқиқодлар шуни кўрсатдики, флуконазолни қабул қилган соғлом кўнгиллиларга бир вақтнинг ўзида кўп миқдордаги гидрохлортиазидни қўллаш қон зардобда флуконазолнинг концентрациясининг 40% га ошишига олиб келди. Ушбу самаранинг юзага келиши диуретиклар қўлланиладиган кишиларда флуконазолни дозалаш режимини ўзгартиришни талаб қилмаслиги керак.

Флуконазолнинг бошқа дориларга таъсири

Флуконазол P_{450} цитохром изоферменти 2C9 (CYP) нинг кучли ингибитори ва CYP3A4 нинг ўрта даражадаги ингибитори ҳисобланади. Шунингдек, флуконазол CYP2C19 изоферментининг ингибитори ҳисобланади. Қуйида тавсифланган кузатилган/хужжатлаштирилган ўзаро таъсирлардан ташқари, бир вақтнинг ўзида флуконазол билан CYP2C9, CYP2C19 ва CYP3A4 томонидан метаболизмга учраган бошқа бирикмаларнинг қўлланилганда уларнинг зардобдаги концентрациясини ошиши хавфи мавжуд. Шунинг учун бундай дори препаратлар комбинациясидан эҳтиёткорлик билан фойдаланиш керак ва беморларнинг аҳолини диққат билан кузатиб бориш зарур. Флуконазолнинг ферментларга бостирувчи таъсири ярим чиқарилиш даври узок бўлганлиги туфайли флуконазолдан фойдаланиш тўхтатилгандан кейин 4-5 кун давомида сақланиб қолади ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Альфентанил. Соғлом кўнгиллиларга бир вақтнинг ўзида 400 мг дозада флуконазолни ва 20 мг / кг дозада альфентанилни томир ичига юборишда, эҳтимол CYP3A4 ингибирлаши туфайли, AUC_{10} нинг икки баробар кўпайиши қайд этилган. Альфентанил дозасини мослаштириш зарур бўлиши мумкин.

Амитриптилин, нортриптилин. Флуконазол амитриптилин ва нортриптилин таъсирини кучайтиради. 5-нортриптилин ва/ёки S -амитриптилин концентрациясини комбинациялашган терапиянинг бошида ва 1 ҳафталик даволанишдан кейин аниқлаш тавсия этилади. Агар керак бўлса, амитриптилин/нортриптилин дозаси мослаштирилиши керак.

Амфотерицин В. Одатий ва пасайган иммунитетга эга бўлган инфекцияланган сичқонларда бир вақтнинг ўзида флуконазол ва амфотерицин В ни қўлланилиши қуйидаги натижаларга олиб келди: *C. albicans* ли тизимли инфекцияда замбуруғларга қарши кўшимча кичик самарадорлик, *Cryptococcus neoformans* ли бош мия ички инфекцияда ўзаро таъсир йўқлиги ва *Aspergillus fumigatus* ли тизимли инфекцияларда иккита препаратнинг антагонизми. Ушбу тадқиқотлар натижасида олинган натижаларнинг клиник аҳамияти номаълум.

Антикоагулянтлар. Маркетингдан кейинги қўлланилиш тажрибаси шуни кўрсатдики, бошқа азол замбуруғларга қарши воситалар қўлланилишида бўлгани каби, флуконазол ва варфаринни қабул қилиш пайтида қон кетиши (гематомалар, бурундан қон кетиш, ошқозон-ичаклардан қон кетиши, гематурия ва мелена) протромбин вақтининг ортиши билан биргаликда қайд этилган. Флуконазол ва варфариндан бир вақтнинг ўзида қўлланилишида, эҳтимол, CYP2C9 томонидан варфарин метаболизмининг ингибирланиши туфайли протромбин вақтининг икки баробар кўпайиши қайд этилган. Кумарин қаторидаги антикоагулянтларни ёки флуконазол билан индандион антикоагулянтларини бир вақтда қабул қилган беморларда протромбин вақтини диққат билан кузатиб бориш керак. Антикоагулянтнинг дозасини мослаштириш талаб қилиниши мумкин.

Бензодиазепинлар (киска муддатли), масалан мидазолам, триазолам. Мидазоламни оғиз орқали юборишдан кейин флуконазолни юбориш мидазолам концентрациясининг сезиларли даражада ошишига ва психомотор таъсирларнинг кучайишига олиб келади. Флуконазолни бир вақтнинг ўзида 200 мг дозада ва мидазоламни 7,5 мг дозада оғиз орқали қабул қилиш AUC ва ярим чиқарилиш даврини мос равишда 3,7 ва 2,2 мартага

кўпайишига олиб келди. Флуконазолни кунига 200 мг ва 0,25 мг триазолам дозасида қўллаш триазоламнинг AUC ва ярим чиқарилиш даврини мос равишда 4,4 ва 2,3 мартага кўпайишига олиб келди. Флуконазол ва триазоламни бир вақтнинг ўзида қўлланилишида триазолам таъсирининг кучайиши ва узайиши қайд этилди. Агар флуконазол билан даволанаётган беморга бир вақтнинг ўзида бензодиазепин терапиясини буюриш керак бўлса, унинг дозасини камайтириш ва беморнинг аҳволини диққат билан кузатиб бориш керак.

Карбамазепин. Флуконазол карбамазепин метаболизмини ингибирлайди ва қон зардобдаги карбамазепин даражасининг 30% га ошишига олиб келади. Карбамазепиндан токсиклик намён бўлиш хавфи мавжуд. Карбамазепин дозасини унинг концентрацияси даражасига ва препарат таъсирига қараб мослаштириш зарур бўлиши мумкин.

Кальций канали блокаторлари. Баъзи кальций антагонистлари (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил ва фелодипин) CYP3A4 ферменти орқали метаболланади. Флуконазолда кальций каналлари блокаторларининг тизимли таъсирини кучайтириш имконияти мавжуд. Ноқулай таъсирланинг ривожланишини диққат билан кузатиб бориш тавсия этилади.

Целекоксиб. Флуконазолни (кунига 200 мг) ва целекоксибни (200 мг) бир вақтнинг ўзида қўлланилишида Целекоксибнинг Cmax ва AUC тегишлича 68% ва 134% га ошди. Целекоксиб ва флуконазолни бир вақтнинг ўзида қўлланилишида целекоксиб дозасини икки баробар камайтириш керак бўлиши мумкин.

Циклофосфамид. Циклофосфамид ва флуконазолни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши қон зардобда билирубин ва креатинин миқдорининг ошишига олиб келади. Ушбу препаратлар зардобдаги билирубин ва креатинин концентрациясининг ортиши хавфини ҳисобга олган ҳолда бир вақтда қўлланилиши мумкин.

Фентанил. Фентанил ва флуконазол ўртасидаги ўзаро таъсир туфайли фентанил интоксикацияси туфайли ўлимга олиб келган битта ҳолат қайд этилган. Бундан ташқари, соғлом кўнгиллилар билан ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, флуконазол фентанилни сўрилишини сезиларли даражада секинлаштирди. Фентанил концентрациясининг ошиши нафас жараёнининг бузилишига олиб келиши мумкин. Нафас етишмовчилигининг ривожланиш хавфи туфайли беморнинг аҳволини диққат билан кузатиб бориш керак. Фентанилнинг дозасини мослаштириш талаб қилиниши мумкин.

ГМГ-КоА -редуктаза ингибиторлари. (аторвастатин ва симвастатин) орқали метаболизмга учраган флуконазол ва ГМГ-КоА - редуктаза ингибиторлари ёки CYP2C9 (флувастатин) томонидан метаболизмга учраган ГМГ-КоА - редуктаза бир вақтда қўлланилганда миопатия ва рабдомиолиз ривожланиш хавфи ошади. Агар ушбу дори препаратларни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши керак бўлса, беморларда миопатия ва рабдомиолиз белгилари пайдо бўлишини диққат билан кузатиш ва креатинкиназа даражасини назорат қилиш керак. Креатинкиназа даражасининг ошиши, шунингдек, миопатия / рабдомиолиз ташхиси қўйилган ёки шубҳа қилинган тақдирда, ГМГ-КоА- редуктаза ингибиторларидан фойдаланишни тўхтатиш керак.

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

Циклоспорин. Флуконазол циклоспориннинг концентрациясини ва AUC ни сезиларли даражада оширади. Флуконазолни кунига 200 мг дозада ва циклоспоринни кунига 2,7 мг/кг дозада қўлланилишида циклоспориннинг AUC 1,8 мартага кўпайиши қайд этилди. Циклоспориннинг дозаси унинг концентрациясига қараб камайтирилган бўлиши шарт билан ушбу дориларни бир вақтнинг ўзида қўллаш мумкин.

Эверолимус. *in vitro* и *in vivo* тадқиқотлар ўтказилмаган бўлса ҳам, флуконазол CYP3A4 ни ингибирлаши орқали қон зардобда эверолимус концентрациясини ошириши мумкин.

Сиролимус. Флуконазол эҳтимол, сиролимус метаболизмини CYP3A4 ферменти ва Р-гликопротеин билан ингибирлаш орқали сиролимуснинг зардобдаги концентрациясини оширади. Сиролимус дозаси концентрация даражасига ва препарат таъсирига қараб мослаштирилиши шарт билан ушбу препаратларни бир вақтнинг ўзида қўллаш мумкин.

Такролимус. Флуконазол оғиз орқали қабул қилинганда ичакдаги СҮР3А4 ферменти томонидан такролимус метаболизмини ингибирлаши орқали қон зардобидаги такролимус концентрациясини 5 баравар ошириши мумкин. Такролимусни вена ичига юборилганда фармакокинетикада сезиларли ўзгаришлар бўлмади. Такролимус даражасининг кўтарилиши нефротоксиклик билан боғлиқ. Такролимус концентрациясига қараб оғиз орқали қўлланиладиган такролимуснинг дозасини камайтириш керак.

Лозартан. Флуконазол лозартан метаболизмини фаол метаболитигача (Е3174) тўсқинлик қилади, бу асосан лозартан фойдаланилганда ангиотензин II рецепторларига нисбатан антагонизми билан характерланади. Беморларда қон босимини доимий назоратини ўтказиш тавсия этилади.

Метадон. Флуконазол қон зардобида метадон концентрациясини ошириши мумкин. Метадоннинг дозасини мослаштириш зарур бўлиши мумкин.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар. Флуконазол билан бир вақтнинг ўзида қўлланилганда флурбипрофенни фақатгина ўзи қўлланилгандагига нисбатан флурбипрофеннинг C_{max} ва АUC тегишлича шу кўрсаткичларининг 23 ва 81% га ошиши қайд этилган. Флуконазолни рацемик ибупрофен (400 мг) билан бир вақтда қўлланилганда фармакологик жиҳатдан фаол изомер S - (+) - ибупрофеннинг C_{max} ва АUC, фақат расемик ибупрофендан фойдаланганда худди шу кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 15 ва 82% га ошди. Ҳеч қандай махсус тадқиқотлар ўтказилмаган бўлса-да, флуконазол СҮР2С9 (масалан, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак) билан метаболизмга учраган бошқа НЯҚПларнинг тизимли таъсирини кучайтириши мумкин. НЯҚП билан боғлиқ бўлган ножўя реакциялар ва токсик кўринишли маъсирларнинг мунтазам назоратини ўтказиш тавсия этилади. НЯҚП дозасини мослаштириш зарур бўлиши мумкин.

Фенитоин. Флуконазол жигарда фенитоин метаболизмини ингибирлайди. Бир вақтнинг ўзида 200 мг флуконазол ва 250 мг фенитоинни вена ичига бир неча марта қўлланилиши фенитоин АUC₂₄ ни 75% га ва C_{min} —128% га оширишга олиб келади. Ушбу дориларни бир вақтнинг ўзида қўлланилишида фенитоиннинг токсик таъсирини ривожланишини истисно қилиш учун қон зардобидаги фенитоин концентрациясини назорат қилиш керак.

Преднизон. Жигар трансплантациясидан сўнг беморда преднизондан фойдаланилганда ва 3 ойлик флуконазол терапияси тўхтатилгандан сўнг ўткир буйрак усти безлари етишмовчилиги юзага келганлиги ҳақида хабар берилган. Флуконазолни тўхтатилиши, эхтимол СҮР3А4 фаоллигининг ошишига олиб келади, бу эса преднизон метаболизмининг тезлашишига олиб келади. Флуконазолни тўхтатилгандан сўнг буйрак усти безлари етишмовчилиги ривожланишини олдини олиш учун узоқ вақт давомида флуконазол ва преднизондан фойдаланган беморларни диққат билан кузатиб бориш керак.

Рифабутин. Флуконазол қон зардобида рифабутин концентрациясини оширади, бу эса рифабутиннинг АUC нинг 80% гача кўтарилишига олиб келади. Флуконазол ва рифабутинни бир вақтнинг ўзида қўлланилишида увеит ҳолатлари қайд этилган. Бундай препаратлар комбинациясидан фойдаланганда рифабутиннинг токсик таъсирининг аломатларини ҳисобга олиш керак.

Саквинавир. Флуконазол СҮР3А4 ферменти томонидан жигарда саквинавир метаболизмини ва Р-гликопротеинни ингибирлаш орқали саквинавирнинг АUC ва S_{max} ни мос равишда 50% ва 55% га оширади. Саквинавир / ритонавир билан ўзаро алоқалари ўрганилмаган ва шунинг учун янада яққолроқ бўлиши мумкин. Саквинавирнинг дозасини мослаштириш керак бўлиши мумкин

Сульфонилмочевина ҳосилалари. Соғлом кўнгиллиларда флуконазол бир вақтнинг ўзида қўлланилганда зардобдаги сульфонилмочевина ҳосилаларни (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид ва толбутамид) нинг ярим чиқарилиш даврини узайтиради. Флуконазол билан бир вақтда қўлланилганда қонда глюкоза миқдорини мунтазам равишда кузатиб бориш ва шунга мувофиқ сульфонилмочевина ҳосилаларининг керакли тартибда дозасини камайтириш тавсия этилади.

Теофиллин. Дори воситаларининг ўзаро таъсирини ўрганувчи плацебо назорати остида ўтказилган тадқиқод давомида 200 мг флуконазолни 14 кун давомида қўлланилиши қон зардобдаги теофиллиннинг ўртача клиренсининг 18% га пасайишига олиб келди. Теофиллиннинг юқори дозаларини қабул қиладиган ёки бошқа сабабларга кўра теофиллиннинг токсик таъсири намоён бўлиш хавфи юқори бўлган беморлар флуконазолни қўллаганда теофиллиннинг токсиклиги белгиларини диққат билан кузатиб боришлари керак. Агар токсиклик белгилари пайдо бўлса, терапияни ўзгартириш керак.

Пушти бўригул алкалоидлари. Тадқиқодлар камлигига қарамай, маълумки, флуконазол Пушти бўригул алкалоидларининг зардобдаги даражасини ошириши мумкин (масалан, винкристин ва винбластин) ва нейротоксикликка олиб келиши мумкин, бу СҮР3А4 га нисбатан ингибирловчи таъсир натижасида бўлиши мумкин.

Витамин А. Клиник амалиётда бир вақтнинг ўзида трансретиноид кислота (А витаминининг кислота шакли) ва флуконазолдан фойдаланган беморда марказий асаб тизимидан бош миянинг псевдотумори шаклида ноҳя реакциялар пайдо бўлганлиги, ва бу ҳолат флуконазолни тўхтатилгандан сўнг йўқолганлиги ҳақида хабар берилган. Ушбу дорилар бир вақтнинг ўзида қўлланилиши мумкин, аммо марказий асаб тизими томонидан салбий реакциялар пайдо бўлиши хавфини ёдда тутиш лозим.

Вориконазол (СҮР2С9, СҮР2С19 ва СҮР3А4 ингибиторлари). Вориконазолни (1 кун давомида 400 мг Q12h, сўнгра 2,5 кун давомида 200 мг Q12h) ва флуконазолни (кунига 400 мг оғиз орқали, сўнгра 200 мг Q12h ни 4 кун давомида) 8 та соғлом эркак субъектида биргаликда қўлланилиши вориконазолнинг Смаҳ ва АUC нинг ўртача 57% (90% ишончлилиқ интервали: 20%, 107%) ва 79% (90% ишончлилиқ интервали: 40%, 128%) га кўпайишига олиб келган. Ушбу таъсирни йўқ қилиши мумкин бўлган вориконазол ва флуконазолнинг камайтирилган дозаси ва/ёки қўлланилиш частотаси ҳақида маълумотлар йўқ. Вориконазол флуконазолдан кейин дарҳол қўлланилганда, вориконазол билан боғлиқ ноҳя таъсирларни назорат қилиш тавсия этилади.

Зидовудин. Флуконазол зидовудиннинг Смаҳ ва АUC ни мос равишда 84 ва 74% га оширади, бу зидовудин клиренсининг оғиз орқали юборилганда тахминан 45% га камайиши билан боғлиқ. Зидовудиннинг ярим чиқарилиш даври ҳам флуконазол билан биргаликда қўлланилгандан сўнг, тахминан 128% га узайган. Ушбу комбинация ҳолида препаратларни қўллайдиган беморларда зидовудинни қўлланилиши билан боғлиқ салбий реакцияларни ривожланишини кузатиб бориш керак. Зидовудин дозасини камайитириш ҳақида мулоҳаза қилиш мумкин.

Азитромицин. 18 нафар соғлом кўнгиллилар иштирок этган очик, рандомирланган, уч томонлама кесишмали тадқиқотда азитромицин ва флуконазолнинг бир-бирининг фармакокинетикасига таъсири, улар бир вақтнинг ўзида 1200 ва 800 мг дозада оғиз орқали қабул қилинишидаги юборилганда баҳоланди. Ҳеч қандай муҳим фармакокинетик ўзаро таъсирлар аниқланмаган.

Оғиз орқали ичиладиган контрацептивлар. Оғиз орқали ичиладиган комбинирланган контрацептив ва флуконазолнинг кўп марталик дозалари қўлланилган ҳолатда иккита фармакокинетик тадқиқотлар ўтказилди. 50 мг флуконазол қўлланилган тадқиқотда гормонлар даражасига сезиларли таъсир кўрсатилмаган, аммо кунлик 200 мг флуконазол қўлланилганда этинилэстрадиол ва левоноргестрелларнинг АUC 40% ва 24% га ошган. Шундай қилиб, флуконазолнинг кўп марталик дозаларини қўллаш комбинирланган оғиз орқали ичиладиган контрацептивларининг самарадорлигига таъсир қилиши эҳтимолдан йироқ эмас.

Ивакафтор. Муковисцедозда трансмембрана ўтказувчанлиги регулятори (CFTR) ивакафтор билан биргаликда қўлланилиши ивакафтор таъсирини 3 баробарга ва гидроксиметил ивакафтор (M1) таъсирини 1,9 баравар оширди. Ёндош ҳолда ўртача СҮР3А ингибиторларини, яъни флуконазол ва эритромицин кабиларни қабул қиладиган беморлар учун ивакафтор дозасини 150 мг кунига бир мартагача камайитириш тавсия этилади.

Махсус кўрсатмалар

Бош соч қисми тери микози

Болалардаги бош соч қисми тери микозини даволаш бўйича флуконазолни бўйича ўтказилган тадқиқодлар натижаларига кўра, флуконазолнинг самарадорлиги гризеофульвиндан юқори эмас ва самарадорликнинг умумий кўрсаткичи <20% ни ташкил қилади. Шунинг учун флуконазолни бош соч қисми тери микозини даволаш учун қўлланилмаслиги керак.

Криптококкоз

Бошқа соҳалар (масалан, ўпка криптококкози ва терининг криптококкози) криптококкозини даволаш учун флуконазолнинг самарадорлиги тўғрисида етарли далиллар мавжуд эмас, шунинг учун ушбу ҳолатларни даволаш учун дозалаш бўйича тавсиялар мавжуд эмас.

Чуқур эндемик микозлар

Паракоксидиоидомикоз, тери-лимфатик споротрихоз ва гистоплазмоз каби эндемик микозларнинг бошқа шакллари даволаш учун флуконазолнинг самарадорлиги тўғрисида етарли далиллар мавжуд эмас, шунинг учун бундай касалликларни даволаш учун дозалаш бўйича тавсиялар мавжуд эмас.

Сийдик ажратиш тизими

Буйрақлар функцияси бузилган беморларда флуконазол эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қараң).

Буйрак усти безларининг етишмовчилиги

Маълумки, кетоконазол буйрак усти безлари етишмовчилигига олиб келади, бу флуконазолга ҳам тегишли, аммо ҳар доим ҳам эмас. Бир вақтнинг ўзида преднизон билан қўлланилиши билан боғлиқ буйрак усти безларининг етишмовчилиги "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида ёритилган.

Флуконазолнинг бошқа дориларга таъсири

Гепатобилиар тизим

Жигар фаолияти бузилган беморларда флуконазол эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак. Флуконазолдан фойдаланиш камдан-кам ҳолларда оғир гепатотоксикликнинг пайдо бўлиши, шу жумладан ўлим, асосан оғир касалликларга чалинган беморларда юзага келган. Гепатотоксикликнинг ривожланиши флуконазолни қўлланилиши билан боғлиқ бўлган ҳолатларда, препаратнинг умумий кунлик дозасига, терапия давомийлигига, беморнинг жинсига ёки ёшига нисбатан аниқ боғлиқлик кузатилмади. Флуконазол келтириб чиқарадиган гепатотоксиклик одатда терапия тўхтатилгандан сўнг орқага қайтарилиши мумкин.

Флуконазол қўлланилишида жигар функциясининг функционал пробаларида қайд этиладиган меърдан чекланишлар юзага келганда беморларда жигарнинг янада жиддий шикастланишини ривожланишини диққат билан кузатиб бориш керак.

Жигарга жиддий таъсир кўрсатганлигини намоён қиладиган аломатлар (оғир астения, анорексия, доимий кўнгил айнаши, қусиш ва сариклик) ҳақида беморларга хабар бериш керак. Бундай ҳолатда, флуконазолдан фойдаланиш дарҳол тўхтатилиши ва шифокор билан маслаҳатлашиш керак.

Юрак-қон томир тизими

Баъзи азоллар, шу жумладан флуконазол, ЭКГда QT оралиғининг узайиши билан боғлиқ. Рўйхатдан ўтказилгандан сўнг кузатувда Флуконазол қўлланилганда жуда кам учрайдиган ҳолатларда QT оралиғининг узайиши ва "пируэт" типдаги қоринчалар тахикардияси қайд этилган. Бундай хабарлар юрак структур касалликлари, электролитлар алмашинуви бузилишлари ва ўзгаришларга олиб келиши мумкин бўлган бошқа дори воситаларни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши каби ва кўплаб хавф омиллари комбинацияси билан оғир касалликларга чалинган беморларга тегишлидир.

Аритмия ривожланиш хавфи бўлган беморларда флуконазол эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак. QT оралиғини узайтирадиган ва P₄₅₀ цитохромнинг изоферменти

(CYP) 3A4 орқали метаболизмга учрайдиган препаратлар билан бир вақтда қабул қилиш тақиқланган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Галофантрин

Галофантрин CYP3A4 ферментининг субстратидир ва тавсия этилган терапевтик дозаларда қўлланилганда QTc ораллигини узайтиради. Галофантрин ва флуконазолни бир вақтнинг ўзида қўлланилиши тавсия этилмайди ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Дерматологик реакциялар

Флуконазолни қўлланилишида Стивенс-Джонсон синдроми каби эксфолиатив тери реакцияларининг ва токсик эпидермал некролиз ривожланиши камдан-кам ҳолларда қайд этилган. ОИТСга чалинган беморларда кўп препаратлар қўлланилганда оғир тери реакциялари пайдо бўлиши эҳтимоли кўпроқ. Агар юза замбуруғ инфекциясига чалинган беморда тошма пайдо бўлса, эҳтимол у флуконазолни қўлланилиши билан боғлиқ бўлса, препаратни кейин қабул қилиниши тўхтатилиши керак. Агар инвазив / тизимли замбуруғ инфекциясига эга беморда терида тошма пайдо бўлса, унинг ҳолатини диққат билан кузатиб бориш керак, агар буллёз тошма ёки полиморф эритема ривожланса, флуконазолдан фойдаланиш тўхтатилиши керак.

Юқори сезувчанлик

Камдан кам ҳолларда анафилактик реакцияларнинг ривожланиши ҳақида хабар берилган ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

R₄₅₀ цитохроми

Флуконазол CYP2C9 ферментининг кучли ингибитори ва CYP3A4 ферментининг ўртача ингибитори ҳисобланади. Шунингдек, флуконазол CYP2C19 ферментининг ингибитори ҳисобланади. CYP2C9, CYP2C19 ва CYP3A4 иштирокида метаболизмга учрайдиган, тор терапевтик дарчага эга препаратлар билан флуконазол биргаликда қўлланилганда беморларнинг аҳволини кузатиш керак ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Терфенадин

Терфенадин ва флуконазолни кунига <400 мг дозада қўлланилиши давомида беморнинг аҳволини диққат билан кузатиб бориш керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Ёрдамчи моддалар

1 мл препарат таркибида 0,154 ммоль натрий мавжуд. Натрий назорати бўлган парҳезда бўлган беморларда буни ҳисобга олишлари керак.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши

Ҳомиладорлик

Кенг қўламли тадқиқод натижаларига кўра, биринчи триместрда флуконазол қабул қилган аёлларда ўз-ўзидан аборт бўлиш хавфи ортганлиги аниқланган.

Коксидиоидомикоз сабабли камида уч ой давомида юқори дозада флуконазол (кунига 400-800 мг) қабул қилган оналарнинг чақалоқларида кўплаб туғма аномалиялар (шу жумладан брахицефалия, кулоқлар дисплазияси, олд лиқилдоқнинг гигант ўлчами, сон суягининг қийшайиши ва елка-билак синостози) ҳақида хабарлар мавжуд. Флуконазолни қўлланилиши билан ушбу ҳодисалар ўртасидаги боғлиқликлар аниқ эмас. Ҳайвонлардаги тадқиқодлар репродуктив токсиклигини кўрсатди.

Флуконазолни стандарт дозалари ва қисқа муддатли даволаниш ҳомиладорлик давомида, агар аниқ зарурат бўлмаса, тавсия этилмаслиги керак.

Флуконазолни юқори дозаларда ва/ёки узоқ муддатли режимларда ҳомиладорлик давомида, ҳаёт учун хавфи бўлган инфекциялардан мустасно ҳолатларда тавсия этилмаслиги керак.

Лактация

Флуконазол она сутига ўтади ва қон зардобига қараганда паст концентрацияда бўлади. Бир марталик 200 мг ёки ундан кам миқдордаги флуконазол дозаси қабул қилинганда

эмизишни давом эттириш мумкин. Флуконазолнинг юқори дозаларини ёки кўп марталик дозаларини қўллашда эмизиш тавсия этилмайди.

Фертилик. Флуконазол эркак ёки урғочи каламушларда фертилигига таъсир қилмади.

Транспорт воситасини бошқариш ва бошқа механизмлардан фойдаланиш қобилиятига таъсири

Флуконазолнинг автотранспорт воситасини бошқариш ёки механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири ўрганилмаган.

Флуконазолни қабул қилиш давомида беморларда бош айланиши ёки тутқаноқлар юзага келиши эҳтимоли тўғрисида огоҳлантириш керак ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг) ва уларга ушбу аломатлардан бири келиб чиқса, транспорт воситаларини бошқармаслик ёки механизмларни ишлатмасликни маслаҳат бериш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Флуконазолнинг хаддан ташқари дозаси, шунингдек, галлюцинациялар ва параноид хатти-ҳаракатлар ҳақида хабарлар мавжуд. Дозани ошириб юборишда симптоматик қўллаб-қувватловчи терапияни ўтказиш керак (қўллаб-қувватловчи чоралар ва агар керак бўлса, ошқозонни ювиш).

Флуконазол асосан сийдик билан ажралиб чиқади. Мажбурий диурез препаратни йўқ қилишни тезлаштириши мумкин. 3 соатлик гемодиализ сеанси зардобдаги флуконазол миқдорини тахминан 50% га камайтиради.

Чиқарилиш шакли

100 мл эритма паст зичликдаги полиэтилен флаконга жойлаштирилади. Хар бир флакон полиэтилен пакетга ўралган. Хар бир флакон тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон ўрамда.

Сақлаш шароити

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

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Препарат яроқлилиқ муддати тугагандан сўнг қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича

Ишлаб чиқарувчи ва ишлаб чиқариш манзили

Amanta Healthcare Ltd.,

Plot no.876, NH No.8, Village: Hariyala, Taluka: Matar,

District: Kheda -387411, Gujarat, Ҳиндистон.

Рўйхатга олиш гувоҳномаси эгаси.

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес: D-158A, Okhla Industrial Area, Phase-1, New Delhi – 110020, Ҳиндистон.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифатига оид даъволарни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

МЧЖ ХК "BARAKA DORI FARM"

100100, Тошкент, Яққасарой тумани, Бобур кўчаси, 16А.

Тел.: +99878 1509797; +99893 3888782; факс: +99878 1509787.

Электрон почта: pv@kusum.uz