

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА

Илтимос, дорини қабул қилишдан олдин, ушбу йўриқномани диққат билан ўқиб чиқинг. Унда Сиз учун муҳим маълумотлар мавжуд.

Сиз ушбу қўлланилиши бўйича йўриқномани сақлаб қўйинг, чунки кейинчалик Сиздан уни яна бир бор ўқиб чиқиш зарурат туғилиши мумкин. У Сиз учун зарур маълумотларни сақлайди. Илтимос, ҳар қандай қўшимча маълумот ёки маслаҳатни олиш учун ўзингизнинг шифокорингиз ёки фармацевтингизга мурожаат қилинг.

Сизнинг шифокорингиз ушбу дори воситасини шахсан Сизга буюрган. Сиз уни бошқа шахсларга бермаслигингиз керак. Ҳаттоки уларнинг касаллик белгилари Сизники билан ўхшаш бўлса ҳам, препарат уларга зиён етказиши мумкин.

Препаратнинг савдо номи: ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА

Таъсир этувчи модда (ХПН): флуконазол

Дори шакли: капсулалар

Таркиби

Битта капсула қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: флуконазол - 150 мг.

ёрдамчи моддалар: сутли қанд, микрокристаллик целлюлоза, магний стеарати, картошка крахмали, натрий крахмал гликоляти.

Таърифи: оқ рангли, 2-ўлчамли тиник бўлмаган, қаттиқ желатинли капсулалар.

Капсула таркиби: оқ ёки деярли оқ рангли куқун.

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

АТХ коди: J02AC01.

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Флуконазол — триазолли замбуруғларга қарши восита бўлиб, замбуруғларнинг хужайраларида стероллар ишлаб чиқарилишининг кучли селектив ингибитори ҳисобланади.

Флуконазол *in vitro* шароитида ва клиник инфекцияларда қуйидаги микроорганизмларнинг кўпчилигига нисбатан фаоллик намоиш қилган: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (кўпчилик штаммлари ўртача сезгир), *Candida parasilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Қуйидаги микроорганизмлар: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae* га нисбатан флуконазолнинг *in vitro* фаоллиги кўрсатилган, лекин бунинг клиник аҳамияти номаълум.

Ичга қабул қилинганда флуконазол ҳайвонлардаги замбуруғли инфекцияларнинг турли моделларида фаоллик намоён қилади. Препаратнинг оппортунистик микозларда фаоллиги намоиш қилинган, шу жумладан *Candida spp.* (шу жумладан иммунитетни сусайган ҳайвонлардаги тарқоқ кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (шу жумладан бош мия ички инфекциялари), *Micosporum spp.* *Trychophyton spp.* лар чақирган.

Шунингдек ҳайвонларда эндемик микозлар моделларида, шу жумладан иммунитетни меъёрий ва сусайган ҳайвонларда *Blastomyces dermatitidea*, *Coccidioides immitis* (шу жумладан бош суяги ички инфекциялари) ва *Histoplasma capsulatum* чақирган инфекцияларда флуконазолнинг фаоллиги аниқланган.

Флуконазол цитохром P450 га боғлиқ бўлган замбуруғ ферментларига нисбатан юқори спецификликка эга. Суткада 50 мг флуконазол билан 28 кунгача бўлган вақт давомидаги даволаш, эркакларда қон плазмасида тестостероннинг концентрациясига ёки туғруқ ёшидаги аёлларда стероидларнинг концентрациясига таъсир қилмайди. Флуконазол соғлом кўнгилли эркакларда суткада 200-400 мг дозаларда эндоген стероидларнинг даражасига ва адренотроп гормонни (АКТГ) рағбатлантирилишига уларнинг реакциясига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Флуконазолга турғунликнинг ривожланиш механизми

Флуконазолга турғунлик қуйидаги ҳолларда ривожланиши мумкин: флуконазол учун нишон бўлган ферментнинг (ланостерил 14- α -деметилаза) сифат ва миқдорий ўзгариши, нишонга флуконазолни етишини камайиши ёки бу механизмларнинг комбинацияси.

Фермент-нишонни кодловчи ERG11 генидаги нуқтали мутациялар, нишонни ўзгаришига ва азолларга яқинликнинг пасайишига олиб келади. ERG11 гени экспрессиясининг ошиши фермент-нишоннинг юқори концентрацияларини ишлаб чиқарилишига олиб келади, бу хужайрадаги ферментнинг ҳамма молекулаларини сусайтириш учун хужайра ички суюқлигида флуконазолнинг концентрациясини ошириш эҳтиёжини ҳосил қилади.

Турғунликнинг иккинчи аҳамиятли механизми препаратларни замбуруғ хужайрасидан фаол чиқарилишида (эффлюкса) иштирок этувчи иккита турдаги транспортерларнинг фаоллашиши оқибатида флуконазолни хужайра ички бўшлиғидан фаол чиқарилишидан иборат. Бундай ташувчиларга MDR генлари (кўп сонли дориларга чидамлилиқ) томонидан кодланувчи нисбатан асосий ўртақаш модда ва CDR генлари (*Candida* замбуруғларини азолли антимикотикларга турғунлик генлари) томонидан кодланувчи ташувчиларнинг АТФ ни боғловчи кассеталарининг супероилалари киради.

MDR генларининг гиперэкспрессияси флуконазолга нисбатан турғунликка олиб келади, шу вақтнинг ўзида CDR генларининг гиперэкспрессияси турли азолларга нисбатан турғунликка олиб келиши мумкин.

Candida glabrata га нисбатан турғунлик одатда CDR генини гиперэкспрессияси билан боғлиқ бўлиб, бу кўпчилиқ азолларга нисбатан резистентликка олиб келади. Минимал ингибиция қилувчи концентрация (МИК) оралиқ (16-32 мкг/мл) сифатида белгиланган штаммлар учун флуконазолнинг максимал дозаларини қўллаш тавсия этилади.

Candida krusei га флуконазолга нисбатан турғун замбурғ сифатида қараш керак. Турғунлик механизми флуконазолнинг ингибиция қилувчи таъсирига фермент-нишоннинг пасайган сезгирлиги билан боғлиқ.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Флуконазолнинг фармакокинетикаси вена ичига юборилганида ва ичга қабул қилинганида ўхшаш. Ичга қабул қилинганидан кейин флуконазол яхши сўрилади, унинг қон плазмасидаги концентрацияси (ва умумий биокираолиши) вена ичига юборилгандаги шундай кўрсаткичидан 90% юқори. Овқат билан биргаликда қабул қилиш флуконазолнинг сўрилишига таъсир қилмайди. Қон плазмасидаги концентрацияси дозага пропорционал ва максимумига (C_{max}) флуконазол оч қоринга қабул қилинганидан кейин 0,5-1,5 соат ўтгач эришилади, яримчиқарилиш даври эса, тахминан 30 соатни ташкил қилади.

Тақсимланиши

Мувоzanат концентрациясининг 90% суткада 1 марта қабул қилинганда терапия бошланганидан кейин 4-5 кунларда эришилади. Капсула қабул қилинганда флуконазолнинг сўлакдаги максимал концентрациясига 4 соат ўтгач эришилади.

Одатдаги суткалик дозадан икки марта юқори зарбли дозани юбориш (1-куни), 2-куни 90% ли мувоzanат концентрациясига эришиш имконини беради. Тақсимланиш ҳажми организмдаги сувнинг умумий миқдorigа яқинлашади. Плазма оксиллари билан боғланиши паст – 11-12% ни ташкил этади.

Флуконазол организмнинг барча биологик суюқликларга яхши киради. Флуконазолнинг сўлак ва балғамдаги концентрацияси унинг қон плазмасидаги концентрациясига ўхшаш. Замбуруғли менингитга чалинган беморларда флуконазолнинг орқа миёна суюқлигидаги концентрацияси қон плазмасидаги унинг концентрациясидан тахминан 80% ташкил қилади.

Терининг муғуз қаватида, эпидермисда, дермада ва тер суюқлигида юқори концентрацияларга эришилади, улар зардобдагидан юқори бўлади. Флуконазол терининг шох қаватида тўпланади. Суткада 1 марта 50 мг доза қабул қилинганда флуконазолнинг концентрацияси 12 кун ўтгач 73 мкг/г ни, даволаш тўхтатилганидан кейин 7 кун ўтгач эса - фақат 5,8 мкг/г ни ташкил қилади. Ҳафтада бир марта 150 мг доза қўлланилганда флуконазолнинг концентрацияси шох қаватда 7-кун 23,4 мкг/г ни, иккинчи доза қабул қилинганидан кейин 7 кун ўтгач эса - 7,1 мкг/г ни ташкил қилади.

Ҳафтада бир марта 150 мг дозада 4 ой қўллангандан кейин тирноқларда флуконазолнинг концентрацияси соғлом тирноқларда 4,05 мкг/г ва шикастланган тирноқларда 1,8 мкг/г ни ташкил қилади; даволаш якунланганидан кейин 6 ой ўтгач, флуконазол тирноқларда олдингидек аниқланади.

Метаболизм ва чиқариб юборилиши

Препарат асосан буйрак орқали чиқарилади; юборилган дозанинг тахминан 80 фоизи ўзгармаган ҳолда сийдикда аниқланади. Флуконазолнинг клиренси креатинин клиренсига пропорционал. Қонда айланиб юривчи метаболитлари аниқланмаган.

Қон плазмасидан узок муддатли яримчиқарилиш даври флуконазолни қин кандидозидан бир марта ва бошқа кўрсатмаларда суткада 1 марта ёки ҳафтада 1 марта қабул қилиш имконини беради.

Болалардаги фармакокинетикаси

Болаларда фармакокинетик параметрларнинг қуйидаги қийматлари олинган.

Ёш	Доза	Яримчиқарилиш даври, соат	“Концентрация-вақт” эгри чизиги ости майдони (AUC), мкг/соат/мл
9 ойлик - 13 ёш	Бир марта ичга 2 мг/кг	25,0	94,7
9 ойлик - 13 ёш	Бир марта ичга 8 мг/кг	19,5	362,5
Ўртача 7 ёш	Кўп марта ичга 3 мг/кг	15,5	41,6

Кекса беморлардаги фармакокинетикаси

Флуконазол ичга 50 мг дозада 65 ёш ва ундан ошган кекса беморларда бир марта қўлланилганда, улардан айримлари бир вақтда диуретикларни қабул қилганлар, C_{max} га қабул қилингандан кейин 1,3 соат ўтгач эришилган ва 1,54 мкг/мл ни, AUC нинг ўртача қиймати – $76,4 \pm 20,3$ мкг×соат/мл, яримчиқарилишининг ўртача даври эса - 46,2 соатни ташкил қилган. Бу фармакокинетик кўрсаткичларнинг қийматлари ёш беморлардагига қараганда юқори, бу, эҳтимол, кекса ёшлилар учун хос бўлган буйрак фаолиятининг пасайиши билан боғлиқдир. Диуретикларни бир вақтда қабул қилиш AUC ва C_{max} ни яққол ўзгаришларини чақирмаган. Креатинин клиренси (дақиқасига 74 мл), ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилаётган флуконазолнинг фоизи (0-24 соат, 22%) ва флуконазолнинг буйрак клиренси (дақиқасига 0,124 мл/дақ) кекса беморларда ёшлар билан солиштирилганда паст бўлган.

Буйрак етишмовчилигида фармакокинетикаси

Оғир даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда (калава филтрациясининг тезлик даражаси <20 мл/мин) $T_{1/2}$ 30 дан 98 соатгача ошади. Шунинг учун пациентларнинг ушбу тоифаси флуконазолнинг дозасини камайтириши керак. Флуконазол гемодиализ ва камроқ даражада интраперитонеал диализ орқали чиқарилади. 3 соат давом этадиган гемодиализ сеанси қон плазмасидаги флуконазол даражасини тахминан 50% га камайтиради.

Қўллаш учун кўрсатмалар

-криптококкоз, шу жумладан криптококкли менингит ва бошқа соҳаларда жойлашган инфекциялар (масалан, ўпка, тери), шу жумладан нормал иммун ҳолати бўлган беморларда, ОИТС га чалинган беморларда, аъзолар кўчириб ўтказилган реципиентларда ва иммун танқислигининг бошқа шакллари мавжуд беморлардаги инфекциялар; ОИТС га чалинган беморларда криптококкознинг қайталанишларини олдини олиш мақсадида ушлаб турувчи даволаш;

-таркокк кандидоз, шу жумладан кандидемия, тарқалган кандидоз ва қорин пардаси, эндокард, кўз, нафас ва сийдик йўллариининг инфекциялари каби инвазив кандидоз инфекциясининг бошқа шакллари, шу жумладан жадал даволаш бўлимларида бўлган, цитотоксик ёки иммуносупрессив воситалар қабул қилаётган, шунингдек кандидознинг ривожланишига мойилликнинг бошқа омиллари мавжуд беморлардаги инфекциялар;

-шиллик қаватларнинг кандидози, шу жумладан оғиз бўшлиғи ва томоқ, қизилўнғач шиллик қавати кандидози, ноинвазив бронх-ўпка инфекциялари, кандидурия, терининг шиллик қавати ва оғиз бўшлиғининг сурункали атрофик кандидози (тиш протезларини тақиш билан боғлиқ бўлган), шу жумладан иммун фаолияти меъёрий ва сусайган беморларда; ОИТС га чалинган беморларда орофаренгиал кандидознинг қайталанишини олдини олиш;

-генитал кандидоз; ўткир ёки қайталанувчи вагинал кандидоз; қин кандидози қайталанишлари учраш сонини камайтириш мақсадида олдини олиш; кандидозли баланит;

-цитотоксик кимёвий даволаш ёки нур билан даволаш натижасида бундай инфекцияларга мойил бўлган хавфли ўсмалари мавжуд беморларда замбуруғли инфекцияларни олдини олиш;

-тери микозлари, шу жумладан оёқ панжалари, тана, чов соҳаси микозлари, кепакланувчи темирлатки, онихомикоз ва терининг кандидозли инфекциялари;

-иммунитети меъёрий бўлган беморлардаги чуқур эндемик микозлар, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз ва гистоплазмозда қўлланилади.

Тўғри қўллаш ҳақида маълумот

Қўллаш усули ва дозалари

Ҳар доим ФЛУКОНАЗОЛ-НИКАни Сизнинг даволовчи шифокорингиз тавсияларига аниқ қатъий амал қилган ҳолда қўланг. Агар Сиз нимадандир иккилансангиз, ўзингизнинг шифокорингиз ёки фармацевтингиздан сўранг.

Ичга қабул қилиш учун капсулалар.

Препарат овқатланишдан қатъи назар, бир бутун, чайнамасдан ва капсулаларни очмасдан, йетарли миқдорда сув билан ичилади.

Даволашни экиш ва бошқа лаборатор текширишларнинг натижалари олингунча бошлаш мумкин. Лекин бу текширишларнинг натижалари маълум бўлганда замбуруғларга қарши даволашни мувофиқ тарзда ўзгартириш керак.

Пациентни препаратни вена ичига юборишдан перорал қабул қилишга ўтказишда ёки аксинча, суткалик дозани ўзгартириш талаб этилмайди.

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратнинг бир марталик суткалик дозасини қўллаш учун мўлжалланган ва замбуруғли инфекциянинг табиати ва оғирлигига боғлиқ.

Катталарда қўлланиши

Криптококкоз, криптококкал менингит

Биринчи куни 400 мг дан қабул қилинади. Сўнгра самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси 200-400 мг ни ташкил этади. Даволашнинг давомийлиги одатда камида 6-8 ҳафтани ташкил этади. Ҳаёт учун хавфли инфекциялар бўлса, суткалик дозани 800 мг гача ошириш мумкин. Самарасини бир маромда тутиб турувчи терапияси криптококк менингитининг қайталанишини олдини олиш учун унинг ривожланиш хавфи юқорли бўлган пациентларда тавсия этилган доза чексиз вақт давомида 200 мг ни ташкил қилади.

Криптокок инфекцияларни даволаш муддати клиник ва микологик самарасининг мавжудлигига боғлиқ.

Кокцидиоидомикоз

Тавсия этилган доза суткада 200-400 мг ни ташкил этади. Даволашнинг давомийлиги пациентларнинг аҳволига қараб 11-24 ой ёки ундан узоқроқ вақтни ташкил этади. Инфекциянинг айрим шакллари даволаш учун, айниқса менингитни даволаш учун суткада 800 мг дозани қўллаш ўринли бўлиши мумкин.

Инвазив кандидоз

Зарб дозаси биринчи кунда 800 мг ни ташкил қилади. Самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси суткада 400 мг ни ташкил қилади. Одатда, кандидемия учун тавсия этилган даволашнинг давомийлиги биринчи салбий қонни экишнинг натижаларидан ва кандидемия белгилари ва симптомлари йўқолганидан кейин 2 ҳафтани ташкил этади.

Шиллиқ қават кандидози

Оғиз-бўшилигининг кандидози: биринчи кунда 200-400 мг зарба дозаси, суткада 100-200 мг самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси. Даволашнинг давомийлиги 7-21 кун (ремиссияга эришилгунга қадар), аммо оғир иммунитет танқислиги бўлган пациентлар учун узайтирилиши мумкин.

Қизилўнгач кандидози: биринчи кунда 200-400 мг зарба дозаси, кунига 100-200 мг самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси. Даволашнинг давомийлиги 14-30 кун (ремиссияга эришилгунга қадар), аммо оғир иммунитет танқислиги бўлган пациентлар учун узайтирилиши мумкин.

Кандидурия: тавсия этилган доза 200-400 кун давомида кунига 7-21 мг ни ташкил этади. Оғир иммунитет танқислиги бўлган пациентлар учун даволаниш муддати узайтирилиши мумкин.

Сурункали атрофик кандидози: тавсия этилган доза суткада 14 кун давомида 50 мг ни ташкил этади.

Тери ва шиллиқ пардаларнинг сурункали кандидози: тавсия этилган доза суткада 50-100 мг ни ташкил этади. Даволашнинг давомийлиги 28 кунгача, аммо инфекциянинг оғирлиги ва турига ёки иммунитетнинг пасайишига қараб кўпайтирилиши мумкин.

ОИТВ чалинган пациентларда шиллиқ қават кандидозининг такрорланишининг олдини олиш, унинг ривожланиш хавфи юқори

Оғиз-бўшилиги кандидози, қизилўнгач кандидози: тавсия этилган доза суткада 100-200 мг ёки ҳафтасига 200 мг 3 мартани ташкил этади. Иммунитети сусайган пациентлар учун даволаниш муддати чекланмайди.

Узоқ муддатли нейтропенияси бўлган пациентларда кандидоз инфекцияларининг профилактикаси

Тавсия этилган доза 200-400 мг ни ташкил этади. Даволаш нейтропениянинг кутилаётган ривожланишидан бир неча кун олдин бошланиши ва нейтрофиллар сонининг $1000/\text{мм}^3$ дан ошганидан кейин 7 кун давом этиши керак.

Генитал кандидозлар

Ўткир вагинал кандидоз, кандидозли баланит: тавсия этилган доза бир марта 150 мг ни ташкил этади.

Такрорий вагинал кандидозни даволаш ва профилактикаси (йилига касалликнинг 4 ёки ундан кўп қайталаниши): тавсия этилган доза 150 мг дан 1 марта 3 кун. Ҳаммаси бўлиб 3 дозани қўллаш керак (1-кун, 4-кун ва 7-кун). Шундан сўнг, 150 мг самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси ҳафтасига бир марта 6 ой давомида қўлланилиши керак.

Дерматомикозлар

Оёқ микози, силлиқ тери микози, чов дерматомикоз, терининг кандидози инфекциялари: тавсия этилган доза ҳафтасига бир марта 150 мг ёки суткада бир марта 50 мг ни ташкил этади. Даволашнинг давомийлиги 2-4 ҳафтани ташкил этади. Оёқларнинг микозини даволаш 6 ҳафтагача давом этиши мумкин.

Ранг баранг темирлатки: тавсия этилган дозаси 1-3 ҳафта давомида ҳафтасига 1 марта 300-400 мг ёки суткада 2-4 ҳафта давомида 50 мг ни ташкил этади.

Дерматофитик оникомиоз: тавсия этилган доза ҳафтасига 1 марта 150 мг ни ташкил қилади. Даволашни инфекцияланган тирноқ ўрнида соғлом тирноқ ўсгунига қадар давом эттириш керак. Одатда қўллар ва катта оёқ бармоқларига соғлом тирноқларни ўстириш учун мос равишда 3-6 ой ва 6-12 ой керак бўлади. Бироқ, пациентларда тирноқ ўсиши тезлиги ҳар хил бўлиши мумкин ва ёшга боғлиқ бўлиши мумкин. Узоқ муддатли сурункали инфекцияларни муваффақиятли даволашдан сўнг, тирноқ шакли баъзан ўзгариб туради.

Чуқур эндемик микозларда препаратни суткада 200-400 мг дозада қўллаш талаб этилиши мумкин. Даволаш 2 йилгача давом этиши мумкин. Даволаш давомийлиги индивидуал белгиланади; у коксидиоидомикозда 11-24 ойни, паракоксидиоидомикозда 2-17 ойни, споротрихозда 1-16 ойни ва гистоплазмозда 3-17 ойни ташкил қилади.

Болаларда қўлланиши

Ушбу дори шакли 4 ёшдан ошган болаларда қўллаш учун тавсия этилган. Болалар учун суткалик доза тана вазнига ва балоғат ёшига боғлиқ. Тавсия этилган доза суткада 3 ёки 6 мг/кг ни ташкил қилади. Препарат суткада 1 марта қўллаш учун мўлжалланган. Максимал суткалик доза 400 мг дан оширманг. Даволашнинг давомийлиги клиник ва микологик жавобга боғлиқ.

12 ёшдан ошган болалар

Агар препаратни қўллаш ўсмирлар учун зарур бўлса (12 ёшдан 17 ёшгача), катталар учун одатий дозаларни қўллаш талаб этилади. Катталар учун 100 ёки 200 ёки 400 мг дозаларини ва болалар учун 3 ёки 6 ёки 12 мг/кг дозаларини қўллаш таққосланадиган тизимли таъсирга эришишга олиб келади. Болаларда генитал кандидозни даволаш учун флуконазолнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланмаган.

4 ёшдан 11 ёшгача бўлган болалар

Шиллиқ қават кандидози: бошланғич дозаси суткада 6 мг/кг, самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси суткада 3 мг/кг ни ташкил этади.

Инвазив кандидоз, криптококкли менингит: препаратнинг дозаси касалликнинг оғирлигига қараб суткада 6-12 мг / кг ни ташкил қилади.

Ривожланиш хавфи юқори бўлган болаларда *криптококк менингитининг қайталанишини олдини олиш учун самарасини бир маромда тутиб турувчи терапия:* препаратнинг дозаси касалликнинг оғирлигига қараб суткада 6 мг / кг ни ташкил қилади.

Иммунитет танқислиги бўлган пациентларда кандидознинг профилактикаси: препаратнинг дозаси суткада 3-12 мг/кг ни ташкил қилади, бу индукция қилинган нейтропениянинг оғирлиги ва давомийлигига боғлиқ.

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратини капсулалар кўринишидаги дори шаклини болаларда тўғри қўллашнинг иложиси бўлмаганида эквивалент дозаларда препаратнинг бошқа дори шаклларига алмаштириш имкониятини кўриб чиқиш керак (ичга қабул қилиш учун суспензия тайёрлаш учун кукун ёки вена ичига юбориш учун эритма).

Кекса ёшли пациентларда қўлланиши

Буйрак етишмовчилиги белгилари бўлмаганда флуконазол одатдаги дозада қўлланади. Буйрак етишмовчилиги мавжуд беморларда (креатинин клиренси ≤ 50 мл/дак) препаратнинг дозасига, қуйида таърифланганидек, тузатиш киритилади.

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда қўлланиши

Бир марта қабул қилишда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Буйрак фаолиятининг бузилиши мавжуд беморларда (шу жумладан болаларда) препарат кўп марта қўлланганида дастлаб 50 мг дан 400 мг гача бўлган зарбли дозани юбориш керак, шундан кейин суткалик доза (кўрсатмаларга қараб) қуйидаги жадвалга мувофиқ белгиланади:

Креатинин клиренси (мл/мин)	Тавсия этилган дозанинг фоизи
> 50	100%
≤ 50 (диализсиз)	50%
Мунтазам диализ	100% ҳар бир диализдан кейин

Мунтазам диализда бўлган беморлар диализнинг ҳар бир сеансидан кейин тавсия этилган дозанинг 100 фоизини олишлари керак. Диализ қилинадиган куни беморлар препаратнинг камайтирилган (креатинин клиренсига қараб) дозасини олишлари керак.

Ножўя таъсирлари

Ҳар қандай дори воситаси каби, ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА ҳам, ҳар бир истеъмолчида кузатилмаса-да, ножўя таъсирлар чақириши мумкин.

Препарат одатда жуда яхши ўзлаштирилади.

Баъзи ҳолларда қуйидаги ножўя таъсирлар бўлиши мумкин:

- *нерв тизими томонидан:* бош оғриғи, бош айланиши, тиришишлар, таъм сезишнинг ўзгариши, парестезия, уйқусизлик, уйқучанлик, тремор;
- *овқат ҳазм қилиш тизими томонидан:* коринда оғриқ, диарея, метеоризм, кўнгил айнаши, диспепсия, қусиш, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг қуриши;
- *гепатобилиар тизим томонидан:* гепатотоксиклик, айрим ҳолларда ўлим билан яқунланувчи; билирубин концентрациясининг ошиши, зардоб трансаминазалари (аланинаминотрансфераза /АлАТ/ ва аспартатаминотрансфераза /АСТ/), ишқорий фосфатаза фаоллигининг ошиши, жигар фаолиятининг бузилиши, гепатит, гепатоцеллюляр некроз, сариклик, холестаза, гепатоцеллюляр шикастланиш;
- *тери қопламлари томонидан:* тошма, алопеция, терининг эксфолиатив шикастланишлари, шу жумладан Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз, ўткир тарқок экзематоз пустулёз, кўп терлаш, дори таъсирида тошма, эозинофилия ва тизимли намоёнлар билан дори реакцияси (DRESS)
- *қон яратиш аъзолари ва лимфатик тизими томонидан:* лейкопения, шу жумладан нейтропения, агранулоцитоз ва тромбоцитопения;
- *иммун тизими томонидан:* анафилаксия (шу жумладан ангионевротик шиш, юзнинг шишиши, эшакеми, қичишиш);
- *юрак-томир тизими томонидан:* ЭКГ да QT ораллигининг узайиши, коринча аритмияси «пируэт» (torsa de depointes) тури, (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаралсин).
- *моддалар алмашинуви томонидан:* қон плазмасида холестерин ва триглицеридларнинг концентрациясининг ошиши, гипокалиемиа;
- *таянч-ҳаракат аппарати томонидан:* миалгия;
- *бошиқалар:* кучсизлик, астения, кучли толиқиш, иситмалаш, вертиго.

Айрим беморларда, айниқса ОИТС ёки саратон каби жиддий касалликлари мавжуд бўлганларда флуконазол ва унга ўхшаш препаратлар билан даволашда қон, буйрак ва жигар кўрсаткичларини ўзгаришлари кузатилган (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаралсин). Лекин бу ўзгаришларнинг клиник аҳамияти ва уларни даволаш билан боғлиқлиги аниқланмаган.

Агар Сизда ушбу йўриқномада таърифланмаган ҳар қандай бошқа ножўя таъсирлар қайд этилса, илтимос, Ўзингизнинг шифокорингиз, фармацевтингиз ёки ишлаб чиқарувчига хабар беринг.

Дори воситасини қўллашни бошлашдан олдин зарур бўлган маълумотлар

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА қуйидаги ҳолатларда қўлланилмасин:

- флуконазолга, препаратнинг бошқа таркибий қисмларига ёки тузилиши бўйича флуконазолга ўхшаш азолли моддаларга юқори сезувчанлик;

- флуконазол суткада 400 мг ва кўпроқ дозада кўп марта қўллаш вақтида терфенадинни бир вақтда қабул қилиш (“Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири” бўлимига қаралсин);
- цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид ва хинидин каби QT ораллиғини оширувчи ва СҮРЗА4 изоферменти ёрдамида метаболизмга учрайдиган препаратлар билан бир вақтда қўллаш (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаралсин);
- глюкозани ўзлаштиролмаслик, лактаза етишмовчилиги ва глюкоза/галактоза сўрилишининг бузилиши;
- 4 ёшгача бўлган болалар (ушбу дори шакли учун).

Эҳтиёткорлик билан:

- жигар фаолияти кўрсаткичларининг бузилиши;
- буйраклар фаолиятининг бузилиши;
- юза жойлашган замбуруғли инфекция ва инвазив/тизимли замбуруғли инфекциялари мавжуд беморларда флуконазолни қўллаш фонида тошманинг пайдо бўлиши;
- терфенадин ва флуконазолни суткада 400 мг дан камроқ дозада бир вақтда қўллаш;
- кўп сонли хавф омиллари мавжуд беморлардаги потенциал проаритмик ҳолатлар (юракнинг органик касалликлари, электролит балансини бузилишлари ва бундай бузилишларни ривожланишига ёрдам берувчи ёндош даволаш).
- хомиладорлик ва эмизиш даври

Дориларнинг ўзаро таъсири

Илтимос, даволовчи шифокорингизга ёки фармацевтингизга ҳар қандай бошқа препаратларни қабул қилаётган бўлсангиз ёки яқинда қабул қилган бўлсангиз, хатто у рецептсиз бериладиган бўлса ҳам, бу ҳақида хабар беринг.

Флуконазолни қўйидаги препаратлар билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас:

Цизаприд

Бир вақтда қўлланганида юрак томонидан нохуш реакциялар, шу жумладан, “пируэт” туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмияси кузатилиши мумкин. Флуконазолни 200 мг дозада суткада 1 марта ва цизапридни 20 мг дозада суткада 4 марта қўллаш, цизаприднинг плазмадаги концентрациясини яққол ошишига ва ЭКГ да QT ораллиғининг ошишига олиб келади.

Терфенадин

Бир вақтда қўлланганда, QT ораллиғининг ошиши натижасида жиддий аритмиялар пайдо бўлиши мумкин. Флуконазол суткада 200 мг дозада қабул қилинганда QT ораллиғининг ошиши аниқланмаган, лекин, флуконазолни суткада 400 мг ва ундан юқори дозада қўллаш, қон плазмасида терфенадин концентрациясининг аҳамиятли ошишини чакиради. Флуконазолни суткада 400 мг ва ундан юқори дозаларда терфенадин билан бир вақтда қабул қилиш мумкин эмас (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” бўлимига қаралсин). Суткада 400 мг дан камроқ дозалардаги флуконазол ва терфенадин билан бирга даволашни жиддий назорат остида ўтказиш керак.

Астемизол

Метаболизми цитохром Р450 тизими томонидан амалга ошириладиган препаратлар билан бир вақтда қўллаш, бу воситаларнинг зардобдаги концентрацияларини ошиши билан бирга кечиши мумкин. Қон плазмасида астемизолнинг концентрациясини ошиши QT ораллиғининг чўзилишига ва айрим ҳолларда “пируэт” туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмияси ривожланишига олиб келиши мумкин.

Пимозид

Мувофиқ *in vitro* ёки *in vivo* тадқиқотлар ўтказилмаганлигига қарамай, флуконазол ва пимозидни бир вақтда қўллаш, пимозиднинг метаболизмини сусайишига олиб келиши мумкин. Ўз навбатида пимозиднинг плазмадаги концентрациясини ошиши QT ораллиғининг узайиши ва айрим ҳолларда “пируэт” туридаги (torsade de pointes)

тахисистолик қоринча аритмиясининг ривожланишига олиб келиши мумкин. Пимозид ва флуконазолни бир вақтда қўллаш мумкин эмас.

Хинидин

Мувофиқ *in vitro* ёки *in vivo* тадқиқотлар ўтказилмаганлигига қарамай, флуконазол ва хинидинни бир вақтда қўллаш ҳам хинидиннинг метаболизмини сусайишига олиб келиши мумкин. Хинидинни қўллаш QT оралиғининг узайиши ва айрим ҳолларда “пируэт” туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмиясини ривожланиши билан боғлиқ.

Эритромицин

Бир вақтда қўллаш потенциал кардиотоксикликни (QT оралиғининг узайиши) (torsade de pointes) ривожланишига ва бунинг оқибатида, тўсатдан юрак тўхтаб, ўлимга олиб келиши мумкин.

Қуйидаги препаратлар ва флуконазолни бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш ва, эҳтимол, дозага тузатиш киритиш керак.

Флуконазол таъсир этувчи препаратлар

Гидрохлортиазид

Бир вақтда кўп марта қўллаш, қон плазмасида флуконазолнинг концентрациясини 40% га ошишига олиб келади. Бу даражада ифодаланган самара бир вақтда диуретикларни қабул қилаётган беморларда флуконазолнинг дозалаш тартибини ўзгартиришни талаб қилмайди, лекин шифокор буни ҳисобга олиши керак.

Рифампицин

Бир вақтда қўллаш, флуконазолнинг AUC ни 25% га пасайишига ва яримчиқарилиш даври давомийлигини 20% га пасайишига олиб келади. Бир вақтда рифампицин қабул қилаётган беморларда, флуконазолнинг дозасини ошириш мақсадга мувофиқлигини ҳисобга олиш керак.

Флуконазол таъсири остида бўладиган препаратлар

Флуконазол цитохром P450 нинг CYP2C9 ва CYP2C19 изоферментининг кучли ингибитори ва CYP3A4 изоферментининг ўртача ингибитори ҳисобланади. Бундан ташқари, кейинчалик қуйида санаб ўтилган самаралардан ташқари, флуконазол билан бир вақтда қабул қилинганда CYP2C9, CYP2C19 ва CYP3A4 изоферментлари томонидан метаболизмга учрайдиган бошқа дори воситаларининг қон плазмасидаги концентрациясининг ошиши хавфи бор. Шунинг учун, санаб ўтилган препаратлар бир вақтда қўлланганда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, бундай комбинацияларнинг зарурати туғилганида эса, беморлар синчковлик билан олиб бориладиган тиббий кузатув остида бўлишлари керак. Узоқ муддатли ярим чиқарилиш даври туфайли препарат бекор қилинганидан кейин 4-5 кун давомида флуконазолнинг ингибиция қилувчи самараси сақланиб қолишини ҳисобга олиш керак.

Алфентанил

Алфентанилнинг клиренсини ва тақсимланиш ҳажмининг камайиши, ярим чиқарилиш даврининг ошиши кузатилади. Эҳтимол, бу флуконазолни CYP3A4 изоферментини ингибиция қилиши билан боғлиқдир. Алфентанилнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.

Амитриптилин, нортриптилин

Бир вақтнинг ўзида қўллаш билан амитриптилин ва нортриптилиннинг самараси ошади. Самаранинг ошиши. Беш-нортриптилин ва/ёки S-амитриптилин концентрациясини, флуконазол билан мажмуавий даволашни бошида ва даволаш бошланганидан кейин бир ҳафта ўтгач ўлчаш мумкин. Зарурати бўлганда амитриптилин/нортриптилиннинг дозасига тузатиш киритиш керак.

Кумарин антикоагулянтлар (варфарин)

Бир вақтда қўлланганда, протромбин вақтини оширади (12% га), шу туфайли қон кетиши (гематомалар, бурундан ва меъда-ичак йўлидан қон кетиши, гематурия, мелена) ривожланиши мумкин. Кумарин антикоагулянтлари ва флуконазолни қабул қилаётган

беморларда протромбин вақтини, даволаш даврида доимо ва бир вақтда қўллангандан кейин 8 кун давомида назорат қилиш керак. Шунингдек варфариннинг дозасига тузатиш киритиш мақсадга мувофиқлигини баҳолаш керак.

Бензодиазепинлар (қисқа таъсирли)

Флуконазол мидазоламнинг концентрациясини ва рухий-ҳаракат самараларини аҳамиятли оширади, бунда бу таъсир флуконазол вена ичига юборилгандагига қараганда, ичга қабул қилингандан кейин яққолроқдир. Флуконазолни қабул қилаётган беморларни бензодиазепинлар билан ёндош даволаш зарурати туғилганида, бензодиазепиннинг дозасини мувофиқ пасайтириш мақсадга мувофиқлигини баҳолаш мақсадида кузатиш керак.

Бир вақтда триазоламнинг бир марталик дозаси қабул қилинганда, триазоламнинг метаболизмини сусайиши туфайли, флуконазол триазоламнинг AUC кўрсаткичини тахминан 50% га, C_{max} ни – 25-50% га ва яримчиқарилиш даврини 25-50% га оширади. Триазоламнинг дозасига тузатиш киритиш керак бўлиши мумкин.

Карбамазепин

Флуконазол карбамазепиннинг метаболизмини сусайтиради ва препаратнинг зардобдаги концентрациясини 30% га оширади. Карбамазепиннинг токсиклиги ривожланиш хавфини ҳисобга олиш керак. Концентрация/самарага қараб, карбамазепиннинг дозасига тузатиш киритиш заруратини баҳолаш керак.

Кальций каналларининг блокаторлари(нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин)

Флуконазол кальций каналлари антагонистларининг тизимли экспозициясини оширади.

Невирепин

Бирга қабул қилиш, неврапинни алоҳида қўлланиши бўйича назорат маълумотлари билан солиштирганда, неврапиннинг экспозициясини тахминан 100% га оширади. Дори препаратлари ёндош қўлланганда неврапинни кўп чиқарилишини ошиши хавфи туфайли, маълум эҳтиёткорликка риоя қилиш ва беморларни синчковлик билан кузатиш керак.

Циклоспорин

Бўйрак кўчириб ўтказилган беморларда, флуконазолни суткада 200 мг дозада қўллаш, циклоспориннинг концентрациясини секин ошишига олиб келади. Лекин флуконазол суткада 100 мг дозада кўп марта қўлланганда, суяк кўмиги реципиентларида циклоспорин концентрациясининг ўзгариши кузатилмайди. Флуконазол ва циклоспорин бир вақтда қўлланганда, қонда циклоспориннинг концентрациясини назорат қилиш тавсия этилади.

Циклофосфамид

Бир вақтда қўлланганда, билирубин ва креатининнинг зардобдаги концентрациялари ошиши аниқланади. Ушбу мажмуани қўллаш учун билирубин ва креатинин концентрацияларининг ошиш хавфини ҳисобга олиш керак.

Фентанил

Фентанил ва флуконазолни бир вақтда қабул қилиш билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган бир ўлим ҳақида хабар бор. Бузилишлар фентанилли заҳарланиш билан боғлиқ деб тахмин қилинади. Флуконазол фентанилнинг чиқарилиш вақтини аҳамиятли узайтириши кўрсатилган. Фентанил концентрациясининг ошиши нафас фаолиятининг сусайишига олиб келиши мумкинлигини ҳисобга олиш керак.

Галофантрин

Флуконазол CYP3A4 изоферментини ингибиция қилиши туфайли қон плазмасида галофантриннинг концентрациясини ошириши мумкин. Азол қатори бошқа препаратлар каби флуконазол билан бир вақтда қўлланганда “пируэт” (torsade de pointes) туридаги қоринчали тахисистолик аритмия ривожланиши мумкин ва уларни бирга қўллаш тавсия этилмайди.

ГМГ-КоА-редуктазалари ингибиторлари CYP3A4 изоферментлари (масалан, аторвастатин и симвастатин) ёки CYP2D6 изофермент (масалан, флувастатин) билан метаболизмга учрайди.

Бир вақтнинг ўзида қўлланилганда миопатия ва рабдомиолиз ривожланиш хавфи ошади. Креатининкиназа концентрациясини назорат қилиш керак. Креатининкиназа концентрацияси аҳамиятли ошган ёки агар миопатия ёки рабдомиолиз ташхисланса, ёки ривожланишига гумон бўлса, ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари билан даволашни тўхтатиш керак.

Лозартан

Флуконазол лозартанни унинг фаол метаболитига (Е-3174) метаболизмини сусайтиради, у ангиотензин II рецепторларига антагонизми билан боғлиқ бўлган самараларининг катта қисмига жавоб беради. Артериал босимни мунтазам назорат қилиш керак.

Метадон

Флуконазол метадоннинг плазмадаги концентрациясини ошириши мумкин. Метадоннинг дозасига тузатиш киритиш керак бўлиши мумкин.

Ностероид яллиғланишига қарши препаратлар (НЯҚП)

Бир вақтнинг ўзида қўлланилганда флурбипрофеннинг $C_{\max}$ ва AUC кўрсаткичлари мувофиқ 23% ва 81% га ошади. Флуконазолни рацемик ибупрофен (400 мг) билан бир вақтда қўлланганда фармакологик фаол изомер [S-(+)-ибупрофен] нинг $C_{\max}$ ва AUC кўрсаткичлари мувофиқ равишда 15% ва 82% га ошган.

Флуконазол суткада 200 мг дозада ва цефексоксиб 200 мг дозада бир вақтда қўлланганида, цефексоксибнинг $C_{\max}$ ва AUC кўрсаткичлари мувофиқ 68% ва 134% га ошади. Бу мажмуада цефексоксибнинг дозасини икки марта пасайтириш мумкин.

Бир мақсадга йўналтирилган тадқиқотлар йўқлигига қарамай, флуконазол CYP2C9 изоферменти томонидан метаболизмга учрайдиган бошқа НЯҚП (масалан, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак) нинг тизимли экспозициясини ошириши мумкин. НЯҚП дозасига тузатиш киритиш керак бўлиши мумкин.

НЯҚП ва флуконазол бир вақтда қўлланганда, НЯҚП билан боғлиқ бўлган нохуш кўринишлар ва токсиклик белгиларини аниқлаш ва назорат қилиш мақсадида синчковлик билан олиб бориладиган тиббий кузатув остида бўлишлари керак.

Перорал контрацептивлар

Мажмуавий перорал контрацептив 50 мг дозадаги флуконазол билан бир вақтда қўлланганда гормонларнинг даражасига аҳамиятли таъсири аниқланмаган, 200 мг флуконазол ҳар куни қабул қилинганида эса, этинилэстрадиол ва левоноргестрелнинг AUC кўрсаткичи мувофиқ 40% ва 24% га ошган, 300 мг флуконазол ҳафтада бир марта қабул қилинганида эса, этинилэстрадиол ва левоноргестрелнинг AUC кўрсаткичи мувофиқ 24% ва 13% га ошган. Шундай қилиб, флуконазолни кўрсатилган дозаларда кўп марта қўллаш, мажмуавий перорал ҳомилага қарши воситанинг самарадорлигига таъсир кўрсатиш эҳтимоли кам.

Фенитоин

Бир вақтда қўллаш, фенитоиннинг концентрациясини клиник аҳамиятли ошиши билан бирга кечиши мумкин. Иккала препаратларни бир вақтда қўллаш зарурати туғилган ҳолларда, қон зардобида даволовчи концентрацияни таъминлаш мақсадида фенитоиннинг концентрациясини назорат қилиш ва унинг дозасига мувофиқ тарзда тузатиш киритиш керак.

Преднизон

Жигар кўчириб ўтказилганидан кейин уч ойлик даволаш курсидан сўнг флуконазолни бекор қилиш фонида беморда буйрак усти безларининг ўткир етишмовчилиги ривожланганлиги ҳақида хабар бор. Тахмин қилинишича, флуконазол билан даволашни тўхтатиш CYP3A4 изоферменти фаоллигининг ошишини чакиради, бу преднизон метаболизмининг ошишига олиб келади.

Преднизон ва флуконазол билан мажмуавий даволашни қабул қилаётган беморлар, буйрак усти безларининг ҳолатини баҳолаш мақсадида флуконазолни қабул қилиш бекор қилинганида, синчковлик билан олиб бориладиган тиббий кузатув остида бўлишлари керак.

Рифабутин

Бир вақтда қўллаш, охиргисининг зардоб концентрациясини 80% гача ошишига олиб келиши мумкин. Флуконазол ва рифабутин бир вақтда қўлланганда увеит ҳоллари таърифланган. Рифабутин ва флуконазолни бир вақтда қабул қилаётган беморларни синчковлик билан кузатиш керак.

Саквинавир

Бир вақтнинг ўзида қўлланилганда СYP3A4 изоферментининг жигардаги метаболизмини ингибиция қилиниши ва Р-гликопротеиннинг ингибиция қилиниши туфайли, саквинавирнинг AUC тахминан 50% га, C_{max} - 55% га, клиренси тахминан 50% га ошади. Саквинавирнинг дозасига тузатиш киритиш керак бўлиши мумкин.

Сиролимус

Бир вақтнинг ўзида қўлланилганда тахминан СYP3A4 изоферменти ва Р-гликопротеинни сусайиши орқали сиролимуснинг метаболизмини ингибиция қилиниши билан боғлиқ, қон плазмасида сиролимуснинг концентрациясини ошиши кузатилади. Ушбу комбинация концентрация/самара кўрсаткичига қараб сиролимуснинг дозасига мувофиқ тузатиш киритилиши билан қўлланиши мумкин.

Сульфонилмочевина препаратлари (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид ва толбутамид).

Бир вақтнинг ўзида қўлланилганда сульфонилмочевина перорал препаратлари ярим чиқарилиш даврини ошишига олиб келади. Қандли диабетга чалинган беморларга флуконазол ва сульфонилмочевинанинг перорал препаратларини бирга қўллашни буюриш мумкин, лекин бунда гипогликемиянинг ривожланиши мумкинлигини ҳисобга олиш, бундан ташқари, қонда глюкозани мунтазам назорат қилиш ва зарурати бўлганда сульфонилмочевина препаратларининг дозасига тузатиш киритиш керак.

Такролимус

Бир вақтда қўллаш, СYP3A4 изоферменти орқали ичакда юз берадиган такролимуснинг метаболизмини ингибиция қилиниши ҳисобига, охиргисининг зардобдаги концентрациясини 5 марта ошишига олиб келади. Такролимус вена ичига қўлланганда препаратларнинг фармакокинетикасини аҳамиятли ўзгаришлари аниқланган эмас. Нефротоксиклик ҳоллари таърифланган. Такролимус ва флуконазолни ичга бир вақтда қабул қилаётган беморларни синчиклаб кузатиш керак. Такролимуснинг қондаги концентрациясини ошиш даражасига қараб, унинг дозасига тузатиш киритиш лозим.

Теofilлин

Флуконазол 200 мг дозада 14 кун давомида бир вақтда қўлланганида, теofilлин плазма клиренсининг ўртача тезлиги 18% га пасаяди. Теofilлинни юқори дозаларда қабул қилаётган беморларга ёки теofilлиннинг токсик таъсирини ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларга флуконазол буюрилганда, теofilлиннинг дозасини ошириб юборилиши белгилари пайдо бўлишини кузатиш ва, зарурати бўлганида, даволашни тегишли тарзда мувофиқлаштириш керак.

Тофаситиниб

Бир вақтнинг ўзида қўлланилганда препаратнинг таъсири ошади. Бу тофаситиниб дозасига тузатиш киритиш зарур бўлиши мумкин.

Бўригул алкалоиди

Мақсадга йўналтирилган тадқиқотлар йўқлигига қарамай, флуконазол қон плазмасида бўригул алкалоидларининг (масалан, винкристин ва винбластин) концентрациясини ошириши мумкин деб тахмин қилинади ва шундай қилиб, нейротоксикликка олиб келади, бу эҳтимол, СYP3A4 изоферментининг сусайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

А витамини

Тўлиқ трансретиноат кислотасини ва флуконазолни бир вақтда қўлланганида марказий асаб тизими (МАТ) томонидан бош мия сохта ўсмаси кўринишидаги флуконазол бекор қилинганидан сўнг йўқолган нохуш реакцияларни ривожланишининг бир ҳолати тўғрисида хабар мавжуд. Мазкур мажмуани қўллаш мумкин, лекин МАТ томонидан нохуш реакцияларни юз бериши мумкинлигини унутмаслик керак.

Зидовудин

Флуконазол билан бир вақтда қўлланганда зидовудиннинг $C_{\max}$ ва AUC ни мувофиқ 84% ва 74% га ошиши аниқланган. Бу самара, эҳтимол, охиргисини унинг асосий метаболитигача метаболизмини пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. ОИТС ва ARC (ОИТС билан боғлиқ бўлган мажмуа) мавжуд беморларда суткада 200 мг дозада 15 кун давомида флуконазолни қўллашдан олдин ва кейин, зидовудиннинг AUC ни аҳамиятли ошиши (20%) аниқланган.

Бундай мажмуани қабул қилаётган беморларни, зидовудиннинг нојўя самараларини аниқлаш мақсадида кузатиш керак.

Вориконазол CYP2C9, CYP2C19 ва CYP3A4 изоферментларнинг ингибитори)

Вориконазол (биринчи кун суткада икки марта 400 мг дан, сўнгра 200 мг дан суткада бир марта 2,5 кун давомида) ва флуконазолни (биринчи кун 400 мг, сўнгра суткада 200 мг дан 4 кун давомида) бир вақтда қўллаш, вориконазолнинг концентрацияси ва AUC ни мувофиқ 57% ва 79% га ошишига олиб келади. Бу самарани препаратларнинг биронтасини дозаси камайтирилганда ва/ёки қабул қилиш сони камайтирилганда ҳам сақланиши кўрсатилган. Вориконазол ва флуконазолни бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Флуконазолнинг перорал шакллари у овқат, циметидин, антацидлар билан бир вақтда қабул қилинганда, шунингдек суяк кўмигини кўчириб ўтказишга тайёрлаш учун танани тотал нурлантиришдан кейин ўзаро таъсири юзасидан текширишлар, бу омилларни флуконазолни сўрилишига клиник аҳамиятли таъсир қилмаслигини кўрсатади.

Ибрутиниб

Флуконазол каби ўртача CYP3A4 ингибиторлари иматинибнинг плазмадаги концентрациясини оширади ва токсиклик хавфини ошириши мумкин. Агар препаратларни биргаликда қўллашдан сақланишни иложи бўлмаса, ингибиторни қўллаш даврида ибрутиниб дозасини суткада бир марта (2 капсуладан) 280 мг гача камайтириш ва эҳтиёткорлик билан клиник кузатувни таъминлаш керак.

Феназон (Антипирин)

Флуконазолни 50 мг дозада бир вақтнинг ўзида қўлланилганда препаратнинг метаболизмига таъсир қилмайди.

Ўзаро таъсирлар флуконазолни такрорий қўллаш билан ўрнатилган; флуконазолни бир марталик қабул қилиш натижасида дори воситалари билан ўзаро таъсирлар номаълум.

Шифокорлар бошқа дорилар билан ўзаро таъсирлари махсус ўрганилмаганлигини ҳисобга олишлари керак, аммо бу мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Candida нинг *Candida albicans* дан фарқ қилувчи штаммлари томонидан чақирилган суперинфекция ҳоллари ҳақида хабар берилган, улар кўпинча флуконазолга табиий турғунликка эга бўладилар (масалан, *Candida krusei*). Бундай ҳолларда муқобил замбуруғларга қарши даволаш талаб қилиниши мумкин.

Кам ҳолларда флуконазолни қўллаш, шу жумладан, асосан жиддий ёндош касалликлари мавжуд беморларда ўлим билан яқунланган, жигардаги токсик ўзгаришлар билан бирга кечган. Флуконазолни қўллаш билан боғлиқ бўлган гепатотоксик самаралар юз берганида, уларни препаратнинг умумий суткалик дозаси, даволаш давомийлиги, беморнинг жинси ва ёшига аниқ боғлиқлиги аниқланмаган. Препаратнинг гепатотоксик таъсири одатда қайтувчан бўлган; даволаш тўхтатилгандан кейин унинг белгилари йўқолган. Препарат билан даволаш вақтида жигар фаолияти кўрсаткичлари бузиладиган беморларни, жигарнинг жиддийроқ шикастланиш белгиларини аниқлаш мақсадида кузатиш керак. Жигар фаолиятини издан чиқишининг клиник белгилари ёки аломатлари пайдо бўлганида, улар флуконазолни қўллаш билан боғлиқ бўлиши мумкин, препаратни бекор қилиш керак. Бошқа азолларни қўллаганда бўлгани каби, флуконазол кам ҳолларда анафилактик реакциялар чақириши мумкин.

Флуконазол билан даволаш вақтида кам ҳолларда беморларда Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз каби терининг эксфолиатив шикастланишлари ривожланган. ОИТВ га чалинган беморлар кўпчилик препаратлар қўлланганда оғир тери реакциялар ривожланишига мойилроқ бўладилар. Юза замбуруғли инфекцияни даволаш вақтида беморда тошма пайдо бўлганда, уни флуконазолни қўллаш билан боғлаш мумкин, препаратни бекор қилиш керак. Инвазив ёки тизимли замбуруғли инфекциялари мавжуд беморларда тошма пайдо бўлганда, уларни синчиклаб кузатиш ва буллез шикастланишлар ёки кўп шаклли экссудатив эритема пайдо бўлганда препаратни бекор қилиш керак.

Агар флуконазолни қабул қилганингиздан кейин кучли тери тошмаси ёки терининг қичиши, пуфакчалар ва/ёки оғизда яралар пайдо бўлса, ФЛУКОНАЗОЛ-НИКАдан фойдаланишдан олдин шифокорингиз билан гаплашинг.

Флуконазолни қўлланилганда терининг жиддий реакциялари, шу жумладан эозинофилия ва тизимли намоёнлар (DRESS) билан дори реакцияси ҳақида хабар берилган. Агар ушбу симптомлар камида бир марта пайдо бўлса, препаратни қабул қилишни тўхтатинг ва шифокор билан маслаҳатлашинг.

Бошқа азоллар каби, флуконазол ЭКГ да QT оралиғини узайтириши мумкин. Флуконазол қўлланганда QT оралиғини узайтириши ва юрак қоринчаларини хилпиллаши ёки липиллаши юракнинг органик касалликлари, электролитли мувозанатнинг бузилиши ва бундай бузилишларнинг ривожланишига ёрдам берувчи ёндош даволаш каби кўп сонли хавф омилларига эга оғир касалликлари мавжуд беморларда жуда кам аниқланган. Шунинг учун потенциал проаритмик ҳолатлари мавжуд бундай беморларда флуконазолни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Жигар, юрак ва буйрак касалликлари мавжуд беморларга препаратни қўллашдан олдин шифокор билан маслаҳатлашиш тавсия этилади. Вагинал кандидоз бўйича 150 мг флуконазол қўлланганда беморлар ҳолатни яхшиланиши одатда 24 соат ўтгандан кейин кузатилиши ҳақида огоҳлантирилган бўлишлари керак, лекин уларни бутунлай йўқолиши учун баъзида бир неча кун талаб этилади. Бир неча кун давомида белгилар сақланганда, шифокорга мурожаат қилиш керак.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши

Агар Сиз ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратини қабул қилаётган вақтда ҳомиладорлигингизни аниқлаган бўлсангиз, бу ҳақда дарҳол шифокорингизга хабар беринг, чунки фақат у даволашнинг давом эттирилиши зарурияти бўйича масаласи ҳал этиши мумкин.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида препаратни қўллаш фақат кўрсатмаларга мувофиқ ва фақат даволовчи шифокорнинг қатъий назорати остида мумкин.

Ҳомиладорликнинг I уч ойлигида қўлланиладиган флуконазол бола ташлаш хавфини ошириши мумкин. Препаратни I уч ойлигида паст дозаларда қўллаш суяклар ва/ёки мушакларнинг туғма нуқсонлари бўлган бола туғилиши хавфини бироз ошириши мумкин. Биринчи уч ойлигида флуконазолнинг ≤ 150 мг кумулятив дозасини олган бир неча минг ҳомиладор аёлларнинг маълумотлари, ҳомила нуқсонларини умумий хавфини ошишини кўрсатмайди.

Битта йирик кузатув когорт тадқиқотида биринчи уч ойлигида перорал флуконазолга ўзаро таъсир қилиш таянч-ҳаракат аппаратининг нуқсонлари ривожланиш хавфи бироз ошиши билан боғлиқ бўлган, бу топиқ азолларни қабул қилган аёллар билан таққослаганда ≤ 450 кумулятив даволаш дозаларини олган 1000 та аёлга тахминан 1 та қўшимча ҳолатга ва 450 мг дан ортиқ кумулятив дозани қабул қиладиган 1000 аёлга тахминан 4 та қўшимча ҳолатига тўғри келади.

Мувофиқлаштирилган нисбий хавф 1,29 (95% ДИ 1,05 - 1,58) перорал флуконазол учун 150 мг ва 1,98 (95% ДИ 1,23-3,17) 450 мг флуконазолдан ортиқ дозаларни ташкил этади.

Туғруқ ёшидаги аёллар контрацепция воситаларидан фойдаланишлари керак.

Флуконазол кўкрак сутида плазмадагига яқин концентрацияларда аниқланади, шунинг учун уни аёлларда эмизиш даврида қўллаш тавсия этилмайди.

Педиатрияда қўлланилиши

4 ёшгача бўлган болаларда қўллаш мумкин эмас (ушбу дори шакли учун).

Транспорт воситаларини бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашда тезлик реакцияси қобилиятига таъсири

Флуконазолнинг транспорт воситаларини бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсирини ўрганиш ўтказилмаган. Препаратни қўллаш вақтида пациентларда бош айланиши ёки тиришиш пайдо бўлиши эҳтимоли тўғрисида маълумот бериш керак. Бундай симптомларнинг ривожланиши билан транспорт воситаларини бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлаш тавсия этилмайди.

Дозани ошириб юборилиши

Сизга буюрилган дозадан юқорироқ доза қабул қилинганида дарҳол шифокорга мурожаат қилинг!

Симптомлари: Флуконазолнинг дозасини ошириб юбориш ҳақида хабарлар мавжуд, ундан кейин галлюцинациялар ва параноид хатти-ҳаракатлар пайдо бўлди.

Лечение: Симптоматик даволаш (шу жумладан тутиб турувчи чоралар ва меъдани ювиш) ни ўтказиш мумкин. Флуконазол асосан буйрак орқали чиқарилади, шунинг учун жадаллаштирилган диурез, эҳтимол, препаратнинг чиқарилишини тезлаштириши мумкин. 3 соат давомидаги диализ сеанси флуконазолнинг қон плазмасидаги даражасини тахминан 50% га пасайтиради.

Чиқарилиш шакли

1 та капсуладан контур уяли ўрамларда. Битта контур-уяли ўрам давлат тилида ва рус тилида тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан қаттиқ қоғоздаги кути ичига солинади.

Сақлаш шароити

Курук, ёруғликдан химояланган жойда, 15°C дан 25°C гача бўлган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецептсиз.

Ишлаб чиқарувчи: / Дори воситасини сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:

«NIKA PHARM» МЧЖ,

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Сайрам 7-тор кўчаси, 48-А.

Тел: +998 78 150 86 68; факс: +998 78 150 84 48.

www.nikapharm.uz