

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2019 жылғы « 12 » Қарашаның
№ N024707 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Флуконазол

Саудалық атауы

Флуконазол

Халықаралық патенттелмеген атауы

Флуконазол

Дәрілік түрі

Инфузияға арналған ерітінді 2 мг/мл

Құрамы

100 мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат: флуконазол 200.0 мг,

қосымша заттар: натрий хлориді, инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы

Мөлдір, түссіз ерітінді.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар

Жүйелі қолдануға арналған зеңге қарсы препараттар. Триазол

туындылары. Флуконазол.

АТХ коды J02AC01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Вена ішіне енгізуден кейін препарат биожетімділігі 90% құрайды.

Плазмадағы концентрациясы дозаға тікелей пропорционалды тәуелділікте болады. Тепе-тең 90% концентрация деңгейіне препаратты тәулігіне бір рет бірнеше енгізуден кейін 4-5 күнге қарай жетеді.

Орташа тәуліктік дозасынан 2 есе асып кететін екпінді дозасын 1-ші күні енгізу 2-ші күнге қарай 90% концентрациясына (C_{ss}) жетуге мүмкіндік береді.

Таралуы

Болжамды таралу көлемі организмдегі судың толық көлеміне дерлік сәйкес келеді. Плазма ақуыздарымен байланысуы төмен (11-12%).

Флуконазол организмнің барлық сұйықтығына жақсы өтеді.

Сілекей мен қақырықта флуконазол деңгейі оның қан плазмасындағы мөлшеріне тең. Зеңді менингиті бар пациенттерде жұлын-ми сұйықтығындағы флуконазол деңгейлері плазмадағы тиісті деңгейлерінің 80% шамасын құрайды.

Флуконазол өзінің терідегі мүйізгекті қабатта, эпидермис/дермада және экзокринді бездермен бөлінетін терде жинақталуының арқасында қан сарысуындағы концентрациясынан асып түсетін терідегі жоғары концентрациясына жетеді. Флуконазол жинақталуы мүйізгекті қабатта жүреді. Тәулігіне бір рет 50 мг дозасын қолданғанда флуконазол концентрациясы 12 күн емделуден кейін 73 мкг/г және емді тоқтатудан кейін 7 күн өткенде 5,8 мкг/г құрайды. Аптасына бір рет 150 мг дозасын қолданғанда мүйізгекті қабаттағы флуконазол концентрациясы 7-ші күні 23,4 мкг/г және екінші дозасын қабылдаудан кейін 7 күн өткенде 7,1 мкг/г құрайды.

Тырнақтардағы флуконазол концентрациясы аптасына бір рет 150 мг дозалармен емделген 4 айдан соң сау тырнақтарда 4,05 мкг/г және зақымданған тырнақтарда 1,8 мкг/г құрады; флуконазол ем аяқталған соң 6 ай өткенде де тырнақ үлгілерінен табылды.

Биотрансформациясы

Флуконазол тек екіншілік метаболиттерге дейін метаболизденеді. Радиобелсенді дозадан небәрі 11% өзгеріссіз күйде несеппен бірге шығарылды. Флуконазол CYP2C9 және CYP3A4, сондай-ақ CYP2C19 изоферменттерін іріктеп тежейді.

Шығарылуы

Флуконазолдың плазмадан жартылай шығарылу кезеңі шамамен 30 сағат құрайды. Негізгі шығарылу жолы – бүйректік экскреция, қабылданған дозаның 80% шамасы өзгеріссіз дәрілік препарат түрінде несеппен шығарылады. Флуконазол клиренсі креатинин клиренсіне пропорционал. Айналымда болатын метаболиттерінің белгілері жоқ.

Плазмадан жартылай шығарылуының ұзақ кезеңі қынаптық кандидозды емдеу үшін бір реттік дозасын қолдану, басқа көрсетілімдер үшін тәулігіне бір рет немесе аптасына бір рет қолдану негізінде жатыр.

Бүйрек функциясының бұзылуы кезіндегі фармакокинетикасы

Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде (ШСЖ < 20 мл/мин.) жартылай шығарылу кезеңі 30-дан 98 сағатқа дейін созылды. Соның салдарынан дозаны азайту қажет. Флуконазол гемодиализ үдерісінде және аз дәрежеде перитонеальді диализ көмегімен шығарылады. Гемодиализдің үш сағаттық сеансынан соң қаннан 50% жуық флуконазол шығарылады.

Балалардағы фармакокинетикасы

9 айлықтан 15 жасқа дейінгі балалар 2-8 мг/кг флуконазол қабылдағаннан кейін олардағы АUC мәні 1 мг/кг дозалау бірліктеріне 38 мкг х сағат/мл құрады. Көп реттік дозаларын қолданудан кейін плазмадан флуконазолдың жартылай шығарылу кезеңінің орташа ұзақтығы 15 және 18 сағат арасында ауытқыды, ал таралу көлемі шамамен 880 мл/кг құрады. Препаратты бір рет қолданудан кейін шамамен 24 сағат құрайтын плазмадан едәуір ұзақ жартылай шығарылатын кезеңі байқалды. Бұл деректерді оны 11 күннен 11 айға дейінгі балаларға 3 мг/кг көлемінде вена ішіне бір рет енгізуден кейін плазмадан флуконазолдың жартылай шығарылу кезеңімен салыстыруға болады. Аталған жас тобында таралу көлемі шамамен 950 мл/кг құрады.

Жаңа туған нәрестелерде флуконазол қолдану тәжірибесі шала туған нәрестелерге жүргізілген фармакокинетика зерттеуімен шектелді.

Мерзімі жетіп туылған нәрестелер үшін дозалануына қатысты фармакокинетикалық деректер жеткіліксіз.

Бірінші дозаны қолданған тұста пациенттердің орта жасы 24 сағат (9-дан 36 сағатқа дейінгі диапазон), ал 28 апталық орташа гестация мерзімімен шала туған 12 нәресте арасында туған кездегі орта салмақ 0,9 кг (0,75-тен 1,10 кг дейінгі диапазон) құрады. Жеті пациент хаттамаға сай толық емдеу курсынан өтті; оларға әр 72 сағат сайын вена ішіне 6 мг/кг дозада флуконазол енгізілді, жалпы жиынтығы бес дозадан аспайды. Орташа жартылай шығарылу кезеңі (сағат) 1-ші күні 74 (диапазоны 44-185) құрады, ал артынан 7-ші күні, орта есеппен, 53 (диапазоны 30-131) және 13-ші күні 47 (диапазоны 27-68) сағатқа дейін қысқарды. Фармакокинетикалық қисық астындағы ауданы (мкг^x сағ./мл) 1-ші күні 271 (диапазоны 173-385) құрады, артынан 7-ші күні, орта есеппен, 490 дейін (диапазоны 292-734) ұлғайды және 13-ші күні, орта есеппен, 360 дейін (диапазоны 167-566) қысқарды. Таралу көлемі (мл/кг) 1-ші күні 1183 (диапазоны 1070-1470) құрады, артынан уақыт өте келе, 7-ші күні, орта есеппен, 1184 (диапазоны 510-2130) және 13-ші күні 1328 (диапазоны 1040-1680) дейін ұлғайды.

Егде жастағы пациенттердегі фармакокинетикасы

Зерттеулер 50 мг дозадағы флуконазолды бір рет ішке қолданғанда кейбіреулері бір мезгілде диуретиктер қабылдаған 65 жастағы және одан асқан егде пациенттерде қабылдаудан кейін 1,3 сағаттан соң C_{max} мәніне жетіп, 1,54 мкг/мл құрағанын көрсетті. Орташа АUC мәндері $76,4 \pm 20,3$ мкг.сағ./мл, ал орташа жартылай шығарылу кезеңі 46,2 сағат болды. Осы фармацевтикалық параметрлерінің мәндері жас пациенттердегіден жоғары. Бір мезгілде диуретиктер қабылдау айқын АUC және C_{max} өзгерісін тудырмаған.

Креатинин клиренсі (74 мл/мин), бүйрекпен өзгеріссіз күйде шығарылған флуконазол пайызы (0-24 сағ., 22%) және флуконазолдың бүйректік клиренсі (0,124 мл/мин/кг), жастармен салыстырғанда, егде жастағы пациенттерде төмен, бұл егде жасқа тән бүйрек функциясының төмендеуімен байланысты болуы ықтимал.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Флуконазол – триазол тобының зеңге қарсы дәрісі. Оның негізгі әсер ету механизмі зеңдердегі эргостерол биосинтезінде шешуші зат болып табылатын 14 - альфа - ланостеролдың деметилдену реакциясын зеңдік Р-450 цитохромы арқылы бәсеңдетумен жүзеге асады. 14 - альфа – метилстеролдар жиналуы зеңдердің жасушалық жарғақша құрамына кіретін эргостерол деңгейінің кейінгі төмендеуін туындатады; бұл үдеріс флуконазолдың зеңге қарсы әсер ету негізінде жатыр. Флуконазолдың, сүт қоректілердің Р-450 цитохромы жүйесінің әртүрлі изоферменттеріне қатысына қарағанда, зеңдердің Р-450 цитохромы жүйесінің изоферменттеріне қатысты едәуір іріктелетіні анықталған.

Зерттеу ұзақтығы 28 күнге дейін күн сайын 50 мг флуконазол қабылдаудың ерлерде плазмадағы тестостерон деңгейіне немесе бала туу жасындағы әйелдерде стероидтар концентрациясына ықпал етпейтінін көрсетті. Ер жынысты дені сау еріктілерде күнделікті 200 - 400 мг дозада флуконазол қолдану эндогенді стероидтар деңгейіне және АКТГ көтермелейтін реакцияға клиникалық мәнді әсер көрсетпеген. Антипиринмен өзара әрекеттесу зерттеулері 50 мг флуконазол дозаларын бір рет қабылдаудың да, көп рет қабылдаудың да оның метаболизміне ықпал етпейтінін көрсетті.

In vitro сезімталдығы

In vitro флуконазол клиникалық тәжірибеде ең көп таралған *Candida* зең түрлеріне (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. Tropicalis* қоса) қатысты зеңге қарсы белсенділік танытады. Флуконазол әсеріне *C. krusei* төзімді болған кезде *C. glabrata* зеңі кең диапазонда сезімталдық танытады.

Флуконазол *Cryptococcus neoformans* және *Cryptococcus gattii* қатысты, сондай-ақ *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* және *Paracoccidioides brasiliensis* эндемиялық өңезді зеңдеріне қарсы белсенділігін де танытты.

Төзімділігінің даму механизмі

Candida текті өкілдерде азол тобының антимикотиктерінің әсеріне қарсы бірқатар қорғаныс механизмдері анықталған. Осындай бір немесе бірнеше төзімділік механизмдерін өндірген зеңді штаммдар үшін флуконазолдың ең төмен тежеу концентрациясы (ЕТТК) ұлғайған, бұл *in vivo* зерттеулерінде және клиникалық зерттеулерде препараттың тиімділігіне теріс әсер етеді.

C. albicans штаммы ғана емес, түптеп келгенде флуконазолға сезімтал емес *Candida* текті басқа да штаммдар (мысалы, *Candida krusei*) туғызған асқын инфекцияның туындау мәліметтері бар. Ондай жағдайларда зеңге қарсы баламалы ем қолдану талап етіледі.

Қолданылуы

Ересектерде емдеу:

- криптококкты менингит
- кокцидиоидомикоз
- инвазиялық кандидоз
- шырышты қабықтар кандидозы, соның ішінде, орофарингеальді кандидоз, өңеш кандидозы, кандидурия және созылмалы тері-шырышты қабық кандидозы
- ауыз қуысы гигиенасының сақталуы немесе жергілікті емдеу жеткіліксіз болғанда ауыз қуысының созылмалы атрофиялық кандидозы (тіс протезін қолданумен байланысты)

Ересектердегі профилактикасы:

- қайталанулар қаупі жоғары пациенттерде криптококкты менингит қайталануы
- қайталану қаупі жоғары АИТВ жұқтырған пациенттерде орофарингеальді кандидоз және өңеш кандидозының қайталанулары
- ұзаққа созылатын нейтропениясы бар пациенттердегі (химиялық ем алып жатқан гемобластоздары бар пациенттер немесе гемопоэздік дің жасушалары трансплантациясы жасалған пациенттер) кандидозды инфекциялар профилактикасы.

Мерзіміне жетіп туған нәрестелерді, сәбилерді, жасы кішкентай балаларды, 0-ден 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерді емдеу:

Флуконазол иммуносупрессиясы бар пациенттерде шырышты қабықтар кандидозын (орофарингеальді, эзофагеальді), инвазиялық кандидоз, криптококкты менингитті емдеуге және кандидозды инфекция профилактикасында пайдаланылады. Флуконазолды криптококкты менингит қайталануын болдырмау үшін оның даму қаупі жоғары балаларда демеуші ем ретінде пайдалануға болады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Флуконазолдың тәуліктік дозасы зенді инфекция сипатына және ауырлығына байланысты. Емдеуді симптомдар толық жойылғанша және зертханалық көрсеткіштер қалыпқа түскенше жалғастырған жөн. Емдеуді мерзімінен бұрын тоқтату қайталануына алып келеді.

<u>Көрсетілімдер</u>	<u>Дозалар</u>	<u>Емдеу ұзақтығы</u>	
Криптококкты инфекциялар	- Криптококкты менингитті емдеу	Қанығу дозасы: бірінші күні 400 мг Келесі доза: тәулігіне бір рет 200-400 мг	Әдетте 6-8 аптадан кем емес. Өмірге қатерлі жай-күйлерде тәуліктік дозасын 800 мг дейін арттыруға болады
	- Оның даму қаупі жоғары	Тәулігіне бір рет 200 мг	Емдеуші дәрігер белгілеген уақыт

	науқастарда криптококкты менингит қайталануының профилактикасына арналған демеуші ем		кезеңінің ішінде
Кокцидиоидомикоз		Тәулігіне бір рет 200-400 мг	Пациенттің жағдайына қарай 11-ден 24 айға дейін және одан ұзақ. Инфекциялардың кейбір түрлерін, әсіресе, ми қабықтарын зақымдайтын инфекцияларды емдеу үшін тәулігіне 800 мг дозаны пайдалануға болады
Инвазиялық кандидоз		Қанығу дозасы: бірінші күні 800 мг Келесі доза: тәулігіне бір рет 400 мг	Кандидемияның әдетте ұсынылатын емдеу ұзақтығы екпенің алғашқы теріс нәтижесін алудан және кандидемия симптомдарын басудан кейін 2 апта құрайды
Шырышты қабықтар кандидоздары	- Орофарингеальді кандидоз	Қанығу дозасы: бірінші күні 200-400 мг Келесі доза: тәулігіне бір рет 100-200 мг	Орофарингеальді кандидоз ремиссиясына дейін 7-21 күн. Ауыр иммуносупрессиясы бар пациенттерде препаратты ұзактау уақытқа тағайындауға болады
	- Эзофагиальді кандидоз	Қанығу дозасы: бірінші күні 200-400 мг	Эзофагиальді кандидоз ремиссиясына дейін 14-30 күн. Иммун тапшылығы

		Келесі доза: тәулігіне бір рет 100-200 мг	ауыр пациенттерде препаратты ұзағырақ уақытқа тағайындауға болады
	- Кандидурия	Тәулігіне бір рет 200-400 мг	7-21 күн. Иммун тапшылығы ауыр пациенттерде препаратты ұзағырақ уақыт тағайындауға болады
	- Ауыз қуысының созылмалы атрофиялық кандидозы	Тәулігіне бір рет 50 мг	14 күн.
	- Терінің және шырышты қабықтардың созылмалы кандидозы	Тәулігіне бір рет 50-100 мг	28 күнге дейін. Емдеудің ұзағырақ уақытқа созылуы инфекцияның ауырлығына немесе иммун тапшылығына және олар туғызған инфекцияға байланысты
Олардың даму қаупі жоғары АИТВ инфекциясы бар пациенттерде шырышты қабықтар кандидозы қайталануының профилактикасы	- Орофаринге- альді кандидоз	Тәулігіне 100- 200 мг немесе аптасына 3 рет 200 мг	Емдеуші дәрігер белгілеген уақыт кезеңінің ішінде
	- Эзофагиальді кандидоз	Тәулігіне 100- 200 мг немесе аптасына 3 рет 200 мг	Емдеуші дәрігер белгілеген уақыт кезеңінің ішінде
Кандидозды инфекциялар профилактикасы		Тәулігіне бір рет 200-400 мг	Препарат нейтропенияның ықтималды туындауына дейін бірнеше күн бұрын тағайындалады, ал нейтрофилдер санының 1000/мм ³ дейін артуынан кейін флуконазолмен

			емдеуді тағы 7 күн бойы жалғастырады
--	--	--	--------------------------------------

Егде жастағы адамдарда қолдану

Дозалануы бүйрек функциясының негізінде түзетілуі тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану

Флуконазол көбінесе өзгермеген дәрілік препарат түрінде несеппен шығарылады. Бір рет қабылдау кезінде дозаны өзгерту қажет емес. Бүйрек функциясы бұзылған науқастарда препаратты көп рет қолданғанда бастапқыда 50 мг-ден 400 мг дейінгі екпінді дозаны енгізу керек, одан кейін тәуліктік дозасы (көрсетіліміне қарай) келесі кестеге сай белгіленеді:

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Ұсынылатын доза пайызы
> 50	100%
≤ 50 (диализсіз)	50%
Жүйелі диализ	100% әр диализден соң

Жүйелі диализдегі пациенттер әр диализден кейін 100% ұсынылатын дозаны алуы тиіс; диализ жоқ күндері науқастар олардың креатинин клиренсіне сәйкес қысқартылған дозаны алуы тиіс.

Бауыр жеткіліксіздігі бар науқастарда қолдану

Флуконазолды бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қолдану деректері шектеулі, сондықтан ондай пациенттерде аталған препаратты сақтықпен қолдану керек.

Балаларда қолдану

Балалардағы ең жоғары дозасы 400 мг/тәуліктен аспауы тиіс.

Ересектердегі ұқсас инфекциялар кезіндегідей, ем ұзақтығы клиникалық және микологиялық жауапқа негізделуі тиіс.

Флуконазол балаларға күнделікті бір реттік доза түрінде тағайындалады.

Жоғарыдағы «Бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарда қолдану» бөлімінде бүйрек функциясы бұзылған балалар жасындағы пациенттерге дозалануы көрсетілген. Флуконазол фармакокинетикасы бүйрек жеткіліксіздігі бар балаларда зерттелмеген.

28 күннен 11 жасқа дейінгі сәбилер және балалар

- *Шырышты қабықтар кандидозы:* бастапқы дозасы 6 мг/кг, кейінгі дозалары тәулігіне 3 мг/кг. Препараттың тепе-тең концентрациясына тезірек жету үшін бірінші күні бастапқы дозаны қолдануға болады.

- *Инвазиялық кандидоз және криптококкты менингит:* тәулігіне 6-дан 12 мг/кг дейінгі доза. Ұзақтығы аурудың ауырлығына қарай.

Қайталанулар қаупі жоғары балаларда криптококкты менингит қайталануларын болдырмау мақсатындағы демеуші ем. Тәулігіне 6 мг/кг доза. Ұзақтығы аурудың ауырлығына қарай.

- *Иммунитеті әлсіреген пациенттердегі Candida тектес зеңдер тугызған инфекциялар профилактикасы.* Тәулігіне 3-тен 12 мг/кг дейінгі доза.

Ұзақтығы индукцияланған нейтропенияның дәрежесі мен айқындылығына қарай.

Жасөспірімдер (12-ден 17 жасқа дейін)

Дене салмағына және пубертатты даму дәрежесіне қарай, препаратты тағайындайтын дәрігер қандай дозалау режимінің (ересектер немесе балалар үшін) ең қолайлы болатынын белгілеуі тиіс. Клиникалық деректер балалардағы флуконазол клиренсінің ересектердегіден жоғарырақ екенін көрсетеді. Ересектердегі 100, 200 және 400 мг дозасы салыстырмалы жүйелі әсерге жету үшін балалардағы 3, 6 және 12 мг/кг салмаққа сәйкес келеді.

Мерзіміне жетіп туған нәрестелер (0-ден 27 күнге дейін)

- *Мерзіміне жетіп туған нәрестелер (0 -ден 14 күнге дейін):* әр 72 сағат сайын сәбилер мен 11 жасқа дейінгі балаларға арналған сияқты мг/кг дозасы қолданылады. Жаңа туған нәрестелер организмнен флуконазолдың баяу шығарылуына орай, әр 72 сағат сайын 12 мг/кг құрайтын ең жоғары тәуліктік дозасынан асыруға болмайды.

- *Мерзіміне жетіп туған нәрестелер (15-тен 27 күнге дейін):* әр 48 сағат сайын сәбилер мен 11 жасқа дейінгі балаларға арналған сияқты мг/кг дозасы қолданылады. Әр 48 сағат сайын 12 мг/кг құрайтын ең жоғары дозасынан асыруға болмайды.

Қолдану тәсілі

Флуконазолды 10 мл/минуттан аспайтын жылдамдықпен вена ішіне инфузия түрінде енгізуге болады. Вена ішіне енгізуге арналған флуконазол ерітіндісінің құрамында 0,9 % натрий хлориді ерітіндісі бар; әрбір 200 мг (100 мл құты) құрамында 15 ммоль натрий және хлор иондары бар. Сондықтан натрий немесе сұйықтық тұтынуды шектеу талап етілетін науқастарда сұйықтық енгізу жылдамдығын ескеру қажет.

Жағымсыз әсерлері

Төменде келтірілген жағымсыз реакциялар келесі түрде жіктелді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден бастап $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан бастап $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан бастап $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), жиілігі белгісіз (қолжетімді деректер негізінде баға беру мүмкін емес).

Жиі

- бас ауыруы
- іштің ауыруы, диарея, жүрек айнуы, құсу
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің артуы, аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы, қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы
- бөртпе

Жиі емес

- анемия
- тәбеттің төмендеуі

- ұйқышылдық, ұйқысыздық
- құрысулар, парестезия, бас айналуы, дисгевзия (дәм сезудің өзгеруі)
- вертиго
- іштің қатуы, диспепсия, метеоризм, ауыздың құрғауы
- холестаза, сарғаю, гипербилирубинемия
- токсидермия, есекжем, қышыну, қатты терлеу
- миалгия
- қатты қажу, дімкәстану, астения, қызба

Сирек

- агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения
- анафилаксия
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия
- тремор
- полиморфты қарыншалық «пируэт» типті тахикардия (torsade de pointes), QT аралығының ұзаруы
- бауыр жеткіліксіздігі, гепатоцеллюлярлық некроз, гепатит, гепатоцеллюлярлық зақымданулар
- уытты эпидермалық некролиз, Стивенс - Джонсон синдромы, жедел жайылған экзантематоздық пустулез, эксфолиативті дерматит, ангионевроздық ісіну, беттің ісінуі, алопеция

Белгісіз

- эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен дәрілік реакция (DRESS)

Бала жастағы пациенттер

Бала жастағы пациенттерде клиникалық зерттеулер кезінде анықталған жағымсыз реакциялардың сипаты мен жиілігі, сондай-ақ зертханалық көрсеткіштердің нормадан ауытқулары ересек пациенттердегі осындайлармен салыстырмалы.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- флуконазолға, препараттың басқа компоненттеріне немесе құрылымы жағынан флуконазолға ұқсас азолды заттарға жоғары сезімталдық
- тәулігіне 400 г және одан көп дозада флуконазолды көп рет қолдану кезінде бір мезгілде терфенадин қабылдау
- флуконазол қабылдайтын науқастарда QT аралығын ұзартатын препараттармен және CYP3A4 ферменті арқылы метаболизденетін цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон және эритромицин сияқты дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдау қарсы көрсетілімді
- жүктілік және лактация кезеңі.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Флуконазолды келесі препараттармен бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімді:

Цизаприд: флуконазол мен цизапридті бір мезгілде қабылдағанда жүрек тарапынан болатын реакция жағдайлары, соның ішінде «пируэт» типті қарыншалық тахисистолиялық аритмия (torsade de pointes) анықталған.

Бақыланатын зерттеу күніне бір рет 200 мг дозада флуконазол мен күніне төрт рет 20 мг дозада цизапридті бір мезгілде қабылдаудың қан плазмасында цизаприд деңгейінің елеулі жоғарылауына және QT аралығының ұзаруына алып келді. Цизаприд пен флуконазолды бір мезгілде қабылдау қарсы көрсетілімді.

Терфенадин: терфенадинмен бірге зенге қарсы азол препараттарын қабылдаған пациенттерде QT аралығының ұзаруы себебінен дамыған күрделі жүрек аритмиясының туындауы себепті өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілді. Зерттеу деректері бойынша тәулігіне 200 мг дозада флуконазол қолданғанда QT аралығының ұзаруы байқалмаған. Тәулігіне 400 мг және 800 мг флуконазол қабылданған басқа зерттеуде тәулігіне 400 мг және одан көп дозаларда флуконазол қабылдаудың терфенадиннің плазмалық деңгейлерінің едәуір ұлғаюына әкелетінін көрсетті. Тәулігіне 400 мг-ден аз дозаларда флуконазол мен терфенадинді бір мезгілде қолдануды дәрігердің мұқият қадағалауымен жүргізген жөн.

Астемизол: флуконазол мен астемизолды бір мезгілде қолдану астемизол клиренсінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Астемизолдың жоғары плазмалық концентрациялары QT аралығының ұзаруына, ал сирек жағдайларда «пируэт» типті қарыншалық тахисистолиялық аритмияның (torsade de pointes) туындауына әкелуі мүмкін. Астемизол мен флуконазолды бір мезгілде қабылдау қарсы көрсетілімді.

Пимозид: флуконазол мен пимозидті бір мезгілде қолдану пимозид метаболизмінің тежелісіне әкелуі мүмкін. Пимозидтің жоғары плазмалық концентрациялары QT аралығының ұзаруына, ал сирек жағдайларда «пируэт» типті қарыншалық тахисистолиялық аритмияның (torsade de pointes) туындауына әкелуі мүмкін. Флуконазол мен пимозидті бірге қабылдау қарсы көрсетілімді.

Хинидин: флуконазол мен хинидинді бір мезгілде қолдану хинидин метаболизмінің тежелісіне әкелуі мүмкін. Хинидин қолданғанда QT аралығының ұзару жағдайлары және «пируэт» типті қарыншалық тахисистолиялық аритмияның (torsade de pointes) сирек жағдайлары байқалған. Флуконазолды хинидинмен бірге қабылдау қарсы көрсетілімді.

Эритромицин: флуконазол мен эритромицинді бірге қабылдау кардиоуыттылық (QT аралығының ұзаруы, torsade de pointes) және, соған сәйкес, кенеттен болатын коронарлық өлім қаупін арттыруы мүмкін. Флуконазол мен эритромицинді бір мезгілде қабылдау қарсы көрсетілімді.

Флуконазолды келесі дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды

Галофантрин: флуконазол CYP3A4 изоферментіне тежегіштік әсеріне байланысты, галофантриннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін. Флуконазол мен галофантринді бір мезгілде қолдану кардиоуыттылығының потенциалды қаупін (QT аралығының ұзаруы, полиморфты қарыншалық «пируэт» типті тахикардия) және тиісінше кенеттен жүректен болатын өлім қаупін арттырады. Осы препараттарды біріктіруден аулақ болу керек.

Флуконазолды келесі дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану сақтықты қажет етеді

Амиодарон: Флуконазол мен амиодаронды бір мезгілде қолдану QT аралығының ұзаруына алып келуі мүмкін. Флуконазол мен амиодаронды бір мезгілде қолдану қажет болған жағдайда, әсіресе флуконазолды жоғары дозада (800 мг) қолданған кезде абай болу керек.

Келесі дәрілік препараттарды флуконазолмен бір мезгілде қолданғанда абай болу керек және олардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін:

Флуконазол метаболизміне ықпал ететін препараттар

Рифампицин (CYP450 ферментінің индукторы): Рифампицинмен ұзақ уақыт ем алатын науқастарда флуконазол қолданылғанда флуконазол AUC (сіңу қисығы астындағы аудан) 25% төмендейді, жартылай шығарылу кезеңі 20% қысқарды. Рифампицинді бірге қабылдайтын пациенттерге флуконазол дозасын арттыру керек.

Өзара әрекеттесу зерттеулері флуконазолды ас ішумен, циметидинмен, антацидтермен біріктіріп немесе сүйек кемігін ауыстырып салу үшін денені түгел сәулемен емдеуден кейін ішу арқылы қабылдағанда флуконазол сіңуінің клиникалық мәнді бұзылуының болмайтынын көрсетті.

Гидрохлоротиазид: Фармакокинетикалық өзара әрекеттесу зерттеуінің аясында флуконазолды және гидрохлоротиазидтің көп реттік дозаларын бір мезгілде қабылдаған дені сау еріктілерде қан плазмасындағы флуконазол деңгейі 40% жоғарылады. Алайда, бұл диуретиктерді бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде флуконазол дозасын өзгертуді талап етпейді.

Флуконазолдың басқа препараттар метаболизміне әсері:

Флуконазол P450 цитохромы (CYP) 2C9 изоферментінің қуатты тежегіші және CYP 3A4 ферментінің орташа тежегіші болып табылады. Төменде атап көрсетілген өзара әрекеттесулерден басқа, флуконазолмен бірге қолданғанда CYP2C9 немесе CYP3A4 ферменттерімен метаболизденетін басқа қосылыстардың плазмалық концентрацияларының ұлғаю қаупі бар. Сондықтан, осы біріктірілімдерді пайдалану кезінде сақтық танытып, науқастарды мұқият бақылау қажет.

Флуконазолдың фермент тежеу әсері, жартылай шығарылу кезеңінің ұзаққа созылуына орай, емдеуді тоқтатудан кейін 4-5 күн сақталады.

Алфентанил: Вена ішіне 400 мг флуконазол мен 20 мкг/кг алфентанил бірге енгізілгенде алфентанил клиренсі мен таралу көлемінің төмендеуі, сондай-ақ T_{1/2} (жартылай шығарылу кезеңі) ұзаруы байқалады. Болжамды әсер ету механизмі флуконазолдың CYP3A4 ферментін тежеуімен жүзеге асады. Алфентанил дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол амитриптилин мен нортриптилин әсерін күшейтеді: 5-нортриптилин және/немесе S-амитриптилинді біріктірілген емнің басында және апта өткенде өлшеуге болады. Егер қажет болса, амириптилин/ нортриптилин дозалары түзетілуі тиіс.

В амфотерацині: иммунитеті қалыпты және әлсіреген жұқпа жұқтырған тышқандарда флуконазол мен амфотерицинді бір мезгілде қолданғанда *S. albicans* туғызған жүйелі инфекцияларда аздаған зеңге қарсы қосымша әсерін, *Cryptococcus neoformans* туғызған бассүйек ішіндегі инфекция тұсында өзара әрекеттесудің болмайтынын, *A. fumigatus* туғызған жүйелі инфекцияға екі препараттың антагонизмін көрсетті. Осы нәтижелердің клиникалық мәні белгісіз.

Антикоагулянттар: Флуконазол варфаринмен бір мезгілде қолданғанда протромбин уақытын ұзартады (12%). Постмаркетингтік зерттеуде, басқа зеңге қарсы азол препараттары сияқты, флуконазолды варфаринмен бір мезгілде алған науқастарда протромбин уақытының ұзаруымен байланысты қан кету көріністері (гематомалар, мұрыннан қан кету, асқазан-ішектен қан кету, гематурия және мелена) хабарланды. Флуконазол мен варфариннің қатарлас емі барысында CYP2C9 арқылы варфарин метаболизмінің тежелуі салдарынан болу ықтималдығымен протромбин уақыты 2 есе ұзарған. Кумариндік қатар антикоагулянттарын қабылдайтын науқастарда протромбин уақытын мұқият бақылау қажет. Варфарин дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Бензодиазепиндер (қысқа әсер ететін), мысалы, мидазолам, триазолам:

Ішу арқылы мидазоламмен бірге қолданғанда флуконазол мидазолам концентрацияларының елеулі жоғарылауына және психомоторлық әсерлерге алып келеді. Ішу арқылы 7,5 мг мидазоламды және 200 мг флуконазолды бірге қолданғанда сіңу қисығы астындағы ауданын және жартылай ыдырау кезеңін, тиісінше, 4,4 есе және 2,3 есе арттырды. Триазоламның айқындау және ұзаққа созылатын әсері оны флуконазолмен бірге қолданғанда білінген. Егер флуконазол алатын науқастарға бензодиазепиндер дозасын азайту қажет болса, науқастарды мұқият қадағалау қажет.

Карбамазепин: Флуконазол карбамазепиннің метаболизмін тежейді және соңғысының сарысудағы концентрациясын 30% арттырады. Карбамазепинмен уыттанудың даму қаупі бар. Карбамазепин дозасын концентрация өлшеміне/әсеріне қарай түзету қажет болуы мүмкін.

Кальций өзекшелерінің блокаторлары: Кейбір кальций өзекшелерінің антагонистері (нифедипин, исрапидин, амлодипин, верапамил және фелодипин) CYP3A4 ферментімен метаболизденеді. Флуконазол кальций өзекшелері антагонистерінің жүйелі әсерін едәуір арттыра алады. Препараттардың жағымсыз әсерлеріне жиі мониторинг өткізу ұсынылады.

Целекоксиб: флуконазол (тәулігіне 200 мг) және целекоксибті (200 мг) бір мезгілде қолданғанда целекоксиб C_{max} және AUC, тиісінше, 68% және 134% ұлғайған. Флуконазолмен біріктіргенде целекоксиб дозасының жартысы қажет болуы мүмкін.

Циклофосфамид: циклофосфамид пен флуконазолдың біріктірілген емі қан сарысуында билирубин мен креатинин деңгейлерін жоғарылатады. Біріктірілімді қан сарысуында билирубин мен креатинин деңгейлерінің жоғарылау қаупі білінгенше пайдалануға болады.

Фентанил: Фентанил мен флуконазолдың ықтималды өзара әрекеттесуінің бір өлім жағдайы тіркелген. Бұдан бөлек, дені сау он екі еріктімен рандомизацияланған айқаспалы зерттеуде флуконазолдың фентанил элиминациясын едәуір баяулатуы көріністелген. Фентанил концентрациясының жоғарылауы тыныстың тарылуын туындатуы мүмкін. Пациенттер тыныс тарылуының ықтималды қаупіне орай мұқият қадағалануы тиіс. Фентанил дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) тежегіштері: Флуконазолды аторвастатин мен симвастатин сияқты СҮР3А4 арқылы немесе флувастатин сияқты СҮР2С9 арқылы метаболизденетін ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерімен бір мезгілде тағайындалғанда миопатия мен қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозы (рабдомиолиз) қаупі артады. Егер қатар жүргізілетін ем қажет болса, науқас миопатия немесе рабдомиолиз симптомдары тұрғысынан қадағалануы тиіс, сондай-ақ креатининкиназа деңгейін бақылау қажет. Егер креатининкиназа деңгейінің елеулі жоғарылауы байқалса немесе миопатия/рабдомиолиз дамуы диагностикаланса немесе күдік тудырса, ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін қабылдауды тоқтату керек.

Иммunosuppressorлар (мысалы, циклоспорин, эверолимус, сиралимус және такролимус):

Циклоспорин (СҮР3А4 ферментінің субстраты): Флуконазол циклоспориннің АUC және концентрациясын елеулі арттырады. Тәулігіне 200 мг дозадағы флуконазол мен циклоспоринді (2,7 мг/кг/тәулік) бірге қолдану кезінде циклоспорин АUC 1,8 есе ұлғайды. Бұл біріктірілімді циклоспорин дозасын оның концентрациясына қарай азайту жолымен пайдалануға болады.

Эверолимус: In vitro және in vivo зерттеулерінің жүргізілмегеніне қарамастан, флуконазол СҮР3А4 изоферментін тежеу есебінен қан сарысуында эверолимус концентрациясын арттыруы мүмкін.

Сиралимус: Флуконазол СҮР3А4 және Р-гликопротеин арқылы сиралимус метаболизмін тежеу жолымен, болжамды түрде, сиралимустың плазмалық концентрациясын арттырады. Бұл біріктірілімді әсері/концентрация өлшеміне қарай сиралимус дозасын түзеткенде пайдалануға болады.

Такролимус: Флуконазол ішу арқылы қабылдағанда такролимустың сарысулық концентрацияларын СҮР3А4 арқылы ішекте такролимус метаболизмін тежеу есебінен 5 есеге дейін арттыра алады. Такролимус вена ішіне енгізілгенде ешқандай елеулі фармакокинетикалық өзгерістері болмаған. Такролимус деңгейінің жоғарылауы нефроуыттылықпен байланысты болды. Ішуге арналған такролимус дозасы препарат концентрациясына қарай азайтылуы тиіс.

Лозартан: Флуконазол лозартанмен емделу кезінде жүретін ангиотензин II рецепторлары антагонизмінің көп бөлігіне жауап беретін өз белсенді метаболитіне лозартанның метаболизденуін тежейді. Науқастар артериялық қысымын тұрақты бақылауы тиіс.

Метадон: Флуконазол қан сарысуында метадон концентрациясын арттыруы мүмкін. Метадон дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП): Флуконазолмен бір мезгілде тағайындалғанда флурбипрофен C_{max} және AUC, флурбипрофен монотерапиясымен салыстырғанда, тиісінше, 23% және 81% артады. Сол сияқты, фармакологиялық белсенді изомер [S-(+)-ибупрофен] C_{max} және AUC флуконазол ибупрофеннің рацемиялық қоспасымен (400 мг) бір мезгілде тағайындалғанда, соңғысының монотерапиясымен салыстырғанда, тиісінше, 15% және 82% ұлғайды.

Флуконазол CYP2C9 арқылы метаболизденетін басқа ҚҚСП (мысалы, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак) жүйелі әсерін күшейтуі мүмкін. ҚҚСП-мен байланысты жағымсыз әсері мен уыттануға жиі мониторинг өткізу ұсынылады. ҚҚСП дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Фенитоин: Флуконазол фенитоиннің бауырдағы метаболизмін тежейді. Вена ішіне 200 мг флуконазол мен 250 мг фенитоинді бірге қайталап енгізгенде фенитоиннің концентрация/уақыт қисығы астындағы ауданының 75%, ал ең жоғары концентрациясының 128% ұлғаюы білінген. Бір мезгілде қабылдағанда фенитоинмен уыттанып қалмас үшін қан сарысуындағы фенитоин концентрациясының деңгейлері тексерілуі тиіс.

Преднизон: Бауыр трансплантациясынан кейін преднизонмен ем алған пациентте флуконазолмен үш айлық ем аяқталған соң бүйрек үсті бездері қыртысының жедел жеткіліксіздігі дамыған бір жағдай тіркелді. Флуконазолды тоқтату CYP3A4 ферменті белсендігінің жоғарылауына әкелуі жорамалданады, өз кезегінде, бұл преднизон метаболизмінің күшеюін туындатқан. Флуконазолмен және преднизонмен ұзақ уақыт емделетін пациенттерді флуконазолды тоқтатудан кейін бүйрек үсті бездерінің қыртысы жеткіліксіздігінің дамуы тұрғысынан қадағалау керек.

Рифабутин: Флуконазол мен рифабутин бірге қолданылғанда рифабутин концентрациясы 80% ұлғаяды. Рифабутин мен флуконазолды бірге алған науқастарда увеит білінді, сондықтан ондай науқастарды қатаң түрде бақылап отыру қажет. Бірге қолданғанда рифабутиннің уыттылық симптомдары ескерілу керек.

Саквинавир: Флуконазол ферменттердің қатысуымен саквинавир AUC және C_{max} мәндерін, CYP3A4 ферменті қатысатын саквинавирдің бауырдағы метаболизмінің тежелуі, сондай-ақ, Р-гликопротеин тежелісі салдарынан, тиісінше, шамамен 50% және 55% арттырады. Саквинавир/ритонавирмен өзара әрекеттесуі зерттелмеген және айқын білінуі мүмкін. Саквинавир дозасын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Сульфонилмочевина препараттары: Дені сау еріктілерде флуконазол ішуге арналған сульфонилмочевина препараттарын (мысалы, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) бір мезгілде қабылдағанда сарысудан жартылай шығарылу кезеңін ұзартады. Қан глюкозасын жиі бақылау және сульфонилмочевина дозасын тиісінше азайту ұсынылады.

Теофиллин: Плацебо бақыланған бірге әсер ету сынақтарында 14 күн бойы қолданылған тәулігіне 200 мг флуконазол теофиллиннің клиренсін 18% төмендетті. Сондықтан, флуконазолмен бірге теофиллиннің үлкен дозалары қолданылғанда науқастарды мұқият бақылап отыру қажет, ал теофиллиннің артық дозалану немесе уыттылық белгілері білінгенде оның дозасын азайту қажет.

Тофацитиниб: СYP3A4 орташа тежелуіне және СYP2C19 (мысалы, флуконазол) күшті тежелуіне әкелетін дәрілік препараттармен бір мезгілде тағайындағанда тофацитиниб экспозициясы ұлғаяды. Сондықтан, бұл препараттармен біріктіріп тағайындағанда тофацитиниб дозасын күніне бір рет 5 мг дейін азайту ұсынылады.

Қабіршөп алкалоидтары: Флуконазол қабіршөп алкалоидтарының (мысалы, винкрестин және винбластин) плазмалық деңгейлерін арттырып, СYP3A4 тежеу әсерінің салдарынан нефроуыттылыққа әкелуі мүмкін.

А дәрумені: Транс-ретиной қышқылымен (А дәруменінің қышқылды түрі) және флуконазолмен біріктірілген емнен толық өткен пациенттегі бір клиникалық жағдай сипаттамасында флуконазолды тоқтатудан кейін басылған ОЖЖ тарапынан болатын бассүйек ішіндегі идиопатиялық гипертензия түріндегі жағымсыз әсерлердің дамуы тіркелген. Бұл біріктірілімді пайдалануға болады, бірақ ОЖЖ-мен байланысты жағымсыз әсерлерді анықтау мақсатында пациенттерді қадағалау керек.

Вориконазол (СYP2C9, СYP2C19 және СYP3A4 тежегіші): Дені сау 6 ер адамда вориконазол (1 күнде әр 12 сағат сайын ішке 400 мг, артынан 2,5 күн ішінде әр 12 сағат сайын 200 мг) және флуконазолды (1 күнде ішке 400 мг, артынан 4 күн бойы әр 24 сағат сайын 200 мг) бірге қабылдау, тиісінше, вориконазол C_{max} және AUC мәндерінің, орта есеппен, 57% (90% СА: 20%, 107%) және 79% (90% СА: 40%, 128%) артуына алып келді. Дені сау 8 ер адам қамтылған кейінгі клиникалық зерттеуде аз дозалануында/немесе аз жиілікте вориконазол мен флуконазол қабылдау осы әсерінің жойылуына немесе әлсіреуіне әкелмеген. Егер флуконазол қолданудан кейін вориконазол қолданылса, вориконазолға жағымсыз реакциялардың дамуына қатысты қадағалау ұсынылады.

Зидовудин: Флуконазол ішу арқылы қабылданған зидовудин клиренсін шамамен 45% төмендету нәтижесінде зидовудин C_{max} және AUC мәндерін, тиісінше, 84% және 74% арттырады. Флуконазолмен бірге тағайындалғанда зидовудиннің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 128% ұзарады. Демек, осындай біріктірілім алатын пациенттер зидовудинге жағымсыз реакциялардың дамуына қатысты қадағалауда болуы тиіс. Зидовудин дозасын азайту қажет болуы да мүмкін.

Азитромицин: Ашық рандомизацияланған үш тарапты айқаспалы зерттеуде дені сау 18 еріктіде 1200 мг дозада бір рет ішке қабылданатын азитромициннің 800 мг дозада бір рет қабылданатын флуконазол фармакокинетикасына әсерін бағалау, сондай-ақ флуконазолдың азитромицин фармакокинетикасына әсерін бағалау жүргізілді. Флуконазол

мен азитромицин арасында елеулі фармакинетикалық өзара әрекеттесу болмаған.

Ішуге арналған контрацептивтік дәрілер: Дені сау әйелдерді зерттегенде 50 мг флуконазол ішуге арналған біріктірілген контрацептивтік дәрілердің әсер етуші заттарының деңгейіне ықпал етпеген. 200 мг флуконазол этинилэстрадиол мен левоноргестрелдің концентрация/уақыт қисығы астындағы ауданын (AUC), тиісінше, 40% және 24% ұлғайтқан. Осы зерттеулер негізінде флуконазолдың қайталама дозалары ішуге арналған контрацептивтік дәрілер әсеріне ықпал етпейді.

Ивакафтор: флуконазолды муковисцидоз кезінде трансжарғақшалық өткізгіштік реттегіші потенциаторы (CFTR), ивакафтормен бір мезгілде қолдану, ивакафтордың әсер ету деңгейін 3 есе, ал гидроксиметил - ивакафтордың (M1) әсер ету деңгейін - 1,9 есе арттырады. Ивакафтордың дозасын тәулігіне бір рет 150 мг дейін төмендету, (флуконазол және эритромицин сияқты) СҮРЗА орташа тежегіштерін қатар қабылдап жүрген пациенттерге ұсынылады.

Айрықша нұсқаулар

Бастың шашты бөлігінің дерматофитиясы

Балалардағы бастың шашты бөлігінің дерматофитиясын емдеуде флуконазол қолдануды зерттеу оның тиімділік тұрғысынан гризеофульвиннен артық емес екенін көрсетті: жалпы емдеу сәттілігі 20 %-дан аз болды. Флуконазолды бастың шашты бөлігінің дерматофитиясын емдеу үшін қолдануға болмайды деп түйіндеуге болады.

Криптококкоз

Басқа аумақтардағы криптококкозды (мысалы, өкпе және тері криптококкозы) емдеуде флуконазол тиімділігі туралы дәлелді деректер жеткіліксіз, сондықтан препаратты дозалауға қатысты нұсқау беру мүмкін емес.

Терең эндемиялық микоздар

Флуконазолдың паракокцидиомикоз, тері-лимфа споротрихозы және гистоплазмоз сияқты эндемиялық микоздардың басқа түрлерін емдеу тиімділігі туралы дәлелденген деректер шектеулі, сондықтан осы жағдайларда препаратты дозалауға қатысты нұсқаулар жоқ.

Бүйрек жүйесі

Флуконазол бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге сақтықпен тағайындалу керек.

Бүйрек үсті бездерінің жеткіліксіздігі

Флуконазол сирек түрде бүйрек үсті бездерінің жеткіліксіздігін туындатуы мүмкін.

Бауыр және өт шығару жолдары функциясының бұзылуы

Флуконазол бауыр функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолданылу керек.

Сирек жағдайларда флуконазол қолдану, ең алдымен, қатар жүретін күрделі аурулармен науқастарда ауыр, соның ішінде өліммен аяқталатын

гепатоуыттылықпен қатар жүреді. Флуконазолмен байланысты гепатоуыттану жағдайларында жалпы тәуліктік дозамен, ем ұзақтығымен, пациенттердің жынысымен немесе жасымен қандай да бір айқын байланысы байқалмаған. Флуконазол гепатоуыттылығы, әдетте, қайтымды сипатта болады және емді тоқтатудан кейін басылады.

Флуконазолмен емделу кезінде бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары болатын пациенттер бауырдың ауырлау зақымдануларының дамуын болдырмау мақсатында тұрақты қадағалауда болуы тиіс.

Емдеуші дәрігер пациенттерді бауыр үшін ауыр зардаптардың сипаттас симптомдарынан (астения, анорексия, үнемі жүрек айну, құсу және сарғаю) хабарландыруы тиіс. Флуконазол қабылдауды дереу тоқтату керек, ал пациент дәрігерге қаралу керек.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Кейбір азолдарды, соның ішінде флуконазолды қолдану кезінде электрокардиограммада QT аралығының ұзару жағдайлары орын алған. Тіркеуден кейінгі бақылау барысында флуконазол қабылдаған пациенттерде QT аралығы ұзаруының және полиморфты қарыншалық тахикардияның (*torsade de pointes*) өте сирек жағдайлары тіркелген. Осы жағдайлардың арасында жүректің құрылымдық ауруы, электролиттік бұзылулар және оқиғаға ықпал етуі де мүмкін қатарлас препараттар сияқты көптеген қатар жүретін қауіп факторлары бар ауыр науқас пациенттер туралы хабарламалар болды.

Осындай ықтималды проаритмиялық жай-күйлері бар пациенттерге флуконазол сақтықпен тағайындалу керек. QT аралығын ұзартатын және Р-450 СҮР 3А4 цитохромының көмегімен метаблизденетін басқа дәрілік препараттарды бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімді.

Галофантрин

Галофантрин ұсынылатын емдік дозасында QT аралығын ұзартады және СҮР3А4 субстраты болып табылады. Сондықтан флуконазол мен галофантринді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Тері реакциялары

Сирек жағдайларда флуконазолмен емделу кезінде пациенттерде Стивенс-Джонсон синдромы мен уытты эпидермалық некролиз сияқты эксфолиативті тері реакциялары дамыған. ЖИТС-пен науқас пациенттер көптеген дәрілік препараттарға болатын ауыр тері реакцияларының дамуына өте бейім. Егер беткейлік зеңді инфекция емінен өтетін пациентте флуконазол әсеріне жатқызуға болатын бөртпе білінсе, осы дәрілік препаратпен емдеуді тоқтату керек. Инвазиялық/жүйелі зеңді инфекцияларға шалдыққан пациенттерде бөртпе пайда болғанда оларды мұқият қадағалап отыру керек, ал буллезді зақымданулар немесе полиморфты эритема дамыған жағдайда флуконазолды тоқтату керек.

Аса жоғары сезімталдық

Анафилаксиялық реакцияның сирек жағдайлары тіркелген.

Р - 450 цитохромы

Флуконазол CYP2C9 изоферментінің күшті тежегіші және CYP3A4 изоферментінің орташа тежегіші, сондай-ақ CYP2C19 изоферментінің тежегіші болып табылады. CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 изоферменттерімен метаболизденетін емдік диапазоны тар дәрілік препараттармен бір мезгілде флуконазол қабылдайтын пациенттерге қадағалау жүргізген жөн.

Терфенадин

Тәулігіне 400 мг-ден аз дозалардағы флуконазол мен терфенадинді бір мезгілде емдеуші дәрігердің мұқият қадағалауымен қолдану керек.

Қосымша заттар

Флуконазол құрамында 1 мл мөлшерге 0,154 ммоль натрийден бар. Бұл препаратты натрий тұтыну шектелген диета тағайындалған пациенттерде қолданғанда ескерілу керек.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік

Обсервациялық зерттеулердің нәтижелері флуконазолды жүктіліктің бірінші триместрінде қабылдаған әйелдердегі өздігінен түсік тастау қаупінің жоғарылағанын көрсетеді.

Аналары үш ай немесе одан да ұзақ уақыт бойы кокцидиоидомикозды емдеу үшін флуконазолдың жоғары дозаларымен (тәулігіне 400 - 800 мг) ем қабылдаған жаңа туған сәбилерде көптеген туа біткен аномалиялар (соның ішінде брахицефалия, құлақ қалқаны дисплазиясы, алдыңғы маңдай еңбегінің үлкеюі, ортан жіліктің қисаюы және тоқпан-шынтақ жілік синостозы) тіркелді. Флуконазолды қолданумен аталған жағдайлар арасындағы өзара байланыстылық белгісіз. Жануарларда жүргізілген зерттеулер препараттың ұрпақ өрбітуге уыттылығын көрсетті.

Егер күтілетін пайдасы төнетін қауіптен едәуір асып түскен жағдайлардан басқа, стандартты дозалардағы флуконазол препараты мен қысқа мерзімді емдеуді жүктілік кезінде қолданбау керек.

Өмірге қауіпті инфекция жағдайларынан басқа кезде, флуконазол препаратын жоғары дозада және (немесе) ұзақ емдеуге жүктілік кезінде қолданбаған дұрыс.

Лактация кезеңі

Емшек сүтіндегі флуконазол концентрациялары оның қан плазмасындағы концентрацияларынан төмен. Флуконазолдың 200 мг немесе одан аз стандартты дозасын бір рет қабылдаудан кейін бала емізуді жалғастыруға болады.

Бірақ флуконазолды көп рет қолданудан немесе үлкен дозасын қабылдаудан кейін бала емізуді жалғастыруға кеңес берілмейді.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Флуконазолдың көлік құралын немесе аса қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуіне зерттеу жүргізілмеген. Пациенттер флуконазол қабылдау кезінде бас айналу немесе құрысу ұстамаларын сезінуі мүмкін,

сондықтан осындай симптомдардың кез келгені туындағанда автокөлік құралдарын басқармау және механизмдермен жұмыс істемеу керек.

Артық дозалануы

Флуконазол препаратымен артық дозалану жағдайлары тіркелген.

Симптомдары: елестеулермен және параноидты мінез-құлықпен қатар жүретін препараттың жағымсыз әсерлерінің күшеюі.

Емі - симптоматикалық (соның ішінде демеуші шаралар және асқазанды шаю).

Флуконазол, негізінен, несеппен шығарылады, сондықтан жеделдетілген диурез препараттың шығарылуын жылдамдата алады.

Гемодиализдің үш сағатқа созылатын сеансы плазмадағы флуконазол деңгейін шамамен 50% төмендетеді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

100 мл препараттан құтыға дәнекерленген жұлып алынатын сақинасы бар қалпақшамен жабдықталған және резеңке төсемді полипропилен қақпақтармен тығындалған ілмекті ұстағышы бар, 100 бөлінетін бөліктерімен полипропилен құтыларда.

Медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға 1 құтыдан немесе қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа (топтық) 120 құты салынады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 25⁰С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/қаптаушы

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның

атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы)

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы):

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru