

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
201_ жылғы “_____” _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

КАНДИФИКС

Саудалық атауы
Кандификс

Халықаралық патенттелмеген атауы
Флуконазол

Дәрілік түрі
150 мг капсулалар

Құрамы
Бір капсуланың құрамында
белсенді зат - 150 мг флуконазол,
қосымша заттар: лактоза моногидраты, жүгері крахмалы, магний стеараты,
сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, натрий лаурилсульфаты,
қабықтың құрамы: титанның қостотығы (E171), желатин.

Сипаттамасы
Ақ мөлдір емес қақпақшасы және ақ мөлдір емес корпусы бар, № 0 қатты желатинді капсулалар. Капсуланың ішіндегісі ақ түсті гомогенді ұнтақ.

Фармакотерапиялық тобы
Зеңге қарсы жүйелік қолдануға арналған препараттар.
Триазол туындылары. Флуконазол.
АТХ коды J02AC01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Флуконазол ішке қабылданғаннан кейін жақсы сіңеді, ал қан плазмасындағы препараттың концентрациясы (және жүйелі биожетімділігі) препаратты вена ішіне енгізген кезде қол жеткізілетін концентрацияның 90%-нан асады. Бір

мезгілде тамақ ішу ішке қабылданған препараттың сіңуіне ықпалын тигізбейді. Препарат дозасын ашқарынға қабылдағаннан кейін қан плазмасында ең жоғары концентрацияға 0,5–1,5 сағаттан соң жетеді. Препараттың плазмалық концентрациясы дозаға пропорционалды. Флуконазол қан плазмасында тепетең 90% концентрацияға препараттың тәуліктік дозасын көп реттік қабылдағанда 4-5 күн ішінде жетеді. Әдеттегі тәуліктік дозадан екі есе артатын екпінді дозаны (1-ші күні) қолдану екінші күні 90% тепетең концентрацияға сәйкес келетін деңгейге жетуге мүмкіндік береді.

Таралуы

Болжамды таралу көлемі организмдегі сұйықтықтың жалпы мөлшеріне жуық болады. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы төмен (11–12%). Флуконазол организмнің зерттелетін сұйықтықтарының бәріне де жақсы енеді. Флуконазолдың сілекейдегі және қақырықтағы концентрациялары препараттың қан плазмасындағы концентрацияларына ұқсас. Зеңдік менингиті бар пациенттерде жұлын сұйықтығындағы флуконазолдың концентрациясы қан плазмасындағы концентрациясының шамамен 80%-на жетеді. Теріде флуконазол сарысудағыдан асып кететін жоғары концентрацияларға мүйізгекті қабатта, эпидермисте, дермада және эккриндік тер бездерінде жетеді. Флуконазол мүйізгекті қабатқа жиналады. Тәулігіне бір рет 50 мг дозаны қолданғанда 12 күндік емдеуден кейін флуконазолдың концентрациясы тек 73 мкг/г құрады; емдеуді тоқтатқаннан кейін 7 күннен соң концентрациясы тек 5,8 мкг/г ғана құрады. Аптасына бір рет 150 мг дозаны қолданғанда мүйізді қабатта флуконазолдың концентрациясы емдеудің 7-ші күні 23,4 мкг/г құрады, ал келесі дозаны қолданғаннан кейін 7 күннен соң ол әлі де 7,1 мкг/г құрады. Аптасына бір рет 150 мг дозада 4 ай қолданудан кейін тырнақтардағы флуконазолдың концентрациясы дені сау пациенттерде 4,05 мкг/г және тырнақ ауруларында 1,8 мкг/г құрады; емдеуді аяқтағаннан кейін 6 айдан соң флуконазол тырнақ үлгілерінен анықталды.

Биотрансформациясы

Флуконазол тек аздаған дәрежеде ғана метаболизденеді. Радиоактивті дозаларды енгізгеннен кейін тек 11%-ы ғана несеппен бірге өзгермеген күйінде экскрецияланады. Флуконазол CYP2C9 және CYP3A4 изоферменттерінің іріктелген тежегіші болып табылады. Флуконазол сондай-ақ CYP2C19 изоферментінің де тежегіші болып табылады.

Шығарылуы

Флуконазолдың қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңі 30 сағатқа жуықты құрайды. Препарат негізінен несеппен бірге шығарылады, препараттың енгізілген дозасының 80%-ға жуығы несептен өзгермеген күйінде табылады. Флуконазолдың клиренсі креатинин клиренсіне пропорционалды. Айналымдағы метаболиттер табылған жоқ.

Препараттың қан плазмасынан жартылай шығарылуының ұзақ кезеңі қынаптық кандидозда бір рет, және басқа көрсетілімдерде аптасына бір рет қабылдауға мүмкіндік береді.

Бүйрек жеткіліксіздігіндегі фармакокинетикасы

Бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі (шумақтық сүзілу жылдамдығы (ШСЖ) <20 мл/мин) бар пациенттерде жартылай шығарылу кезеңі 30-дан 98 сағатқа дейін артады. Сондықтан дозаны төмендету қажет. Флуконазол гемодиализ жолымен, және аз дәрежеде, перитонеальді диализ жолымен шығарылады. Ұзақтығы 3 сағат гемодиализ сеансы қан плазмасында флуконазолдың концентрациясын шамамен 50%-ға төмендетеді.

Егде жастағы пациенттердегі фармакокинетикасы

Фармакокинетикалық зерттеу 50 мг флуконазолды ішке бір реттік қабылдаған 65 жастағы және одан үлкен 22 пациенттің қатысуымен жүргізілді. Пациенттердің ішінен он адам диуретиктерді бір мезгілде қабылдады. C_{\max} 1,54 мкг/мл құрады және оған дозаны қолданғаннан кейін 1,3 сағат ішінде жетті. Орташа AUC $76,4 \pm 20,3$ мкг.сағ./мл құрады, ақырғы фазадағы жартылай шығарылуының орташа кезеңі 46,2 сағатты құрады. Фармакокинетикалық параметрлерінің мәндері дені сау еркек еріктілерде байқалған ұқсас мәндерден жоғары болды. Диуретиктерді бір мезгілде қолдану фармакокинетикалық қисық астындағы ауданға және қан плазмасында флуконазолдың ең жоғары концентрациясына елеулі ықпалын тигізген жоқ. Бұдан басқа, флуконазолдың креатинин клиренсі (74 мл/мин), несеппен бірге өзгермеген күйінде шығарылған дәрілік заттың пайызы (0- 24 сағ., 22%), және бүйректік клиренсі (0,124 мл/мин/кг) егде жастағы пациенттерде, жас еріктілерге қарағанда, әдеттегідей, төмен болды. Сондықтан егде жастағы пациенттерде флуконазолдың фармакокинетикасындағы өзгерулер, бүйрек функциясының төмендеуімен байланысты екені белгілі, бұл пациенттердің осы тобы үшін тән болып табылады.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Флуконазол – зеңге қарсы триазолдар класына жататын дәрі. Оның әсер етуінің алғашқы механизмі Р450 цитохромы арқылы зеңдік 14 альфа-ланостеролдың деметилденуінің басылуы, ол зеңдік эргостерол биосинтезінің ажырамас кезеңі болып табылады. 14 альфа-метил стеролдың жиналуы эргостеролдың зеңдік жасуша жарғақшасымен әрі қарай жоғалуымен өзара байланысты және флуконазолдың зеңге қарсы белсенділігі үшін жауап беруі мүмкін. Флуконазол Р450 цитохромы ферменттерінің әртүрлі жүйесіне қарағанда, Р450 цитохромының зеңдік ферменттеріне селективтілігі жоғары болатынын көрсетті.

28 күн бойы флуконазолды күніне 50 мг дозада қолдану еркектерде қан плазмасындағы тестостеронның концентрациясына және бала туа алатын жастағы әйелдерде стероидтардың концентрациясына ықпалын көрсеткен жоқ. Дені сау еркек еріктілерде флуконазол күніне 200–400 мг дозаларда эндогендік стероидтардың деңгейіне немесе АКТГ стимуляциясына жауабына клиникалық тұрғыдан маңызды ықпалын тигізбейді. Антипиринмен өзара әрекеттесулерін зерттеу 50 мг флуконазолды бір реттік немесе көп реттік дозаларда қолдану антипириннің метаболизміне ықпалын тигізбейтінін көрсетеді.

Резистенттіліктің даму механизмі

Candida тегінің зеңдерінде азолдар тобының микозға қарсы әсеріне қарсы тұратын бірқатар қорғаныш механизмдері табылды. Резистенттіліктің осындай механизмдерінің біреуін немесе бірнешеуін түзетін штаммдар үшін флуконазолдың ең төмен тежегіш концентрациясы (ЕТТК) жоғарылаған, бұл *in vivo* зерттеулерде және клиникалық зерттеулерде препараттың тиімділігіне жағымсыз әсер көрсетеді.

In vitro сезімталдығы

In vitro жағдайында флуконазол көп таралған түрлеріне қатысты *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. Tropicalis* қоса) зеңге қарсы белсенділігін көрсетеді. *C. glabrata* түрі флуконазолға сезімталдықтың кең ауқымын көрсетеді, *C. krusei* түрлері флуконазолға резистентті болып табылады.

In vitro жағдайында флуконазол *Cryptococcus neoformans* және *Cryptococcus gattii* қарсы, сондай-ақ эндемиялық өңезді зеңдерге *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis* қарсы белсенділігін көрсетеді.

C. albicans-ден бөлек, флуконазолға өзінің табиғаты бойынша көбіне сезімтал емес *Candida* текті зеңдердің (мысалы, *Candida krusei*) әсерінен туындаған асқын инфекциялардың даму жағдайлары тіркелді. Мұндай жағдайларда зеңге қарсы балама ем жүргізу қажет болады.

Кандификс мыналардан болған инфекцияларда белсенділік танытады:

- *Candida* spp., жайылған кандидозды қоса
- *Cryptococcus neoformans*, бассүйекішілік инфекцияларды қоса
- *Microsporum* spp.
- *Trychophyton* spp.
- *Blastomyces dermatitides*
- *Coccidioides immitis*
- *Histoplasma capsulatum*

Кандификстің Р – 450 цитохромға байланысты зеңді ферменттерге қатысты өзіне тән жоғары ерекшелігі бар.

Қолданылуы

- криптококкозда, криптококктік менингитті және басқа да жерлерге орныққан инфекцияларда (мысалы, өкпеде, теріде), соның ішінде иммундық жауабы қалыпты науқастарға және ЖИТС-ке шалдыққан науқастарға, ағзалары ауыстырып салынған реципиенттерге және иммун тапшылығының басқа да түрлері бар науқастарға; ЖИТС-ке шалдыққан науқастарда криптококкоздің қайталануының профилактикасы мақсатында демеуші емде

- денеге жайылған кандидозда, кандидемияны қоса, диссеминацияланған кандидозда және инвазивті кандидозды инфекциялардың, мысалы, ішперде, эндокард, көз, тыныс және несеп жолдарының инфекциялары сияқты басқа да түрлерінде, соның ішінде қарқынды емдеу бөлімінде жатқан және цитоуытты немесе иммуносупрессиялық дәрілер қабылдап жатқан науқастарға, сондай-ақ кандидоздың пайда болуына бейім басқа да факторлары бар науқастарға

- шырышты қабықтардың кандидозында, ауыз қуысының және жұтқыншақтың, өңештің шырышты қабықтарын қоса, инвазивті емес бронх-өкпе инфекцияларында, кандидурияда, тері-шырышты қабық және ауыз қуысының созылмалы атрофиялық кандидозында (тіс протездерін киюге байланысты), соның ішінде иммундық функциясы қалыпты және бәсеңдеген науқастарда, ЖИТС-ке шалдыққан науқастарда орофарингеальді кандидоздың қайталануының профилактикасында
- генитальді кандидозда, жедел немесе қайталанатын қынаптық кандидозда, қынаптық кандидоздың қайталану жиілігін азайту мақсатында (жылына 3 және одан да астам көріністерінде), кандидозды баланитте
- цитоуытты химиялық емдеу немесе сәулемен емдеу нәтижесінде осындай инфекцияларға бейім қатерлі ісігі бар науқастарда зеңдік инфекциялардың инфекциясында
- тері микоздарында, табан, дене, шап аймағы микоздарын қоса, кебек тәрізді теміреткіде, онихомикозда және терінің кандидозды профилактикасында
- иммунитеті қалыпты науқастардың терең эндемиялық микоздарында, кокцидиоидозда, паракокцидиоидозда, споротрихозда және гистоплазмозда.

Қолдану тәсілі және дозалары

Капсулалар ішуге. Капсуланы бүтіндей жұтады.

Емдеуді сеппе және басқа да зертханалық зерттеулер нәтижелері алынғанша бастай беруге болады. Алайда инфекцияларға қарсы емді, осы зерттеу нәтижелері белгілі болған кезде, тиісінше өзгерту қажет.

Кандификстің тәуліктік дозасы зеңдік инфекциялардың сипатына және ауырлығына байланысты.

Ересектерге қолданылуы

1. Криптококктік менингитте және басқа жерге орныққан криптококктік инфекцияларда алғашқы күні әдетте 400 мг тағайындайды, ал содан кейін тәулігіне бір рет 200-400 мг дозада емдеуді жалғастырады. Криптококктік инфекцияларды емдеудің ұзақтығы клиникалық және микологиялық әсерлерге байланысты; криптококктік менингитте емдеуді әдетте кемінде 6-8 апта жалғастырады.

ЖИТС-ке шалдыққан науқастарда криптококктік менингиттің қайталануының профилактикасы үшін Кандификстің ұсынылатын дозасы тәулігіне 200 мг.

2. Кандидемияда, диссеминацияланған кандидозда және басқа да инвазивтік кандидозды инфекцияларда доза алғашқы күні әдетте 400 мг құрайды, содан кейін тәулігіне 200 мг-ден. Клиникалық әсерінің айқындылығына байланысты доза тәулігіне 400 мг-ге дейін арттырылуы мүмкін.

Емдеу ұзақтығы клиникалық және микологиялық әсеріне байланысты.

3. Орофарингеальді кандидозда алғашқы күні препаратты әдетте 200 мг тағайындайды, содан кейін тәулігіне бір рет 100 мг-ден жалғастырады. Қайталану мүмкіндігін төмендету үшін емдеуді 2 апта бойы жалғастырады.

Тіс протезін киіп жүруге байланысты атрофиялық оральді кандидозда препаратты әдетте 14 күн бойы тәулігіне бір рет 50 мг дозада протезді өңдеуге арналған жергілікті антисептикалық дәрілермен бірге тағайындайды.

Шырышты қабықтардың басқа да кандидозды инфекцияларында (генитальді кандидоздан басқасы, төменді қараңыз), мысалы, эзофагитте, инвазивті емес бронх-өкпе инфекцияларында, кандидурияларда, тері кандидозында, тиімді доза әдетте емдеу ұзақтығы 14-30 күн болғанда тәулігіне 50-100 мг құрайды.

ЖИТС-ке шалдыққан науқастарда орофарингеальді кандидоздың профилактикасы үшін Кандификспен алғашқы емдеудің толық курсын аяқтағаннан кейін аптасына бір рет 150 мг тағайындалуы мүмкін.

4. Қынаптық кандидозда Кандификсті ішуге бір рет 150 мг дозада тағайындайды. Қынаптық кандидоздың профилактикасы үшін препаратты айына бір рет 150 мг дозада қолдануға болады. Емдеу ұзақтығын әр адамда жекелей анықтайды; ол 4 айдан 12 айға дейін өзгеріп отырады.

Кандидозды баланитте Кандификсті бір рет 150 мг дозада ішке тағайындайды.

5. Қатерлі ісіктері бар науқастарда зеңдік инфекциялардың профилактикасы үшін Кандификстің ұсынылатын дозасы зеңдік инфекциялардың пайда болу қаупінің дәрежесіне байланысты тәулігіне бір рет 50-400 мг құрайды. Денеге жайылған инфекциялар қаупі жоғары, мысалы, айқын немесе ұзақ уақыт сақталған нейтропениясы бар науқастар үшін ұсынылатын доза тәулігіне бір рет 400 мг құрайды.

6. Табан, тегіс тері, шап аймағы микоздарын қоса тері микоздарында, ұсынылатын доза аптасына бір рет 150 мг немесе тәулігіне бір рет 50 мг құрайды. Емдеу ұзақтығы әдетте 2-4 аптаны құрайды, алайда табан микоздарында өте ұзақ ем (6 аптаға дейін) қажет болуы мүмкін.

Кебек тәрізді теміреткіде ұсынылатын доза 2 апта ішінде аптасына бір рет 300 мг құрайды; кейбір науқастарда аптасына 300 мг үшінші доза қажет етіледі, сонда кейбір науқастар үшін 300-400 мг бір рет қабылдау жеткілікті болады. Емдеудің баламалы үлгісі препаратты 2-4 апта бойы тәулігіне бір рет 50 мг қолдану болып табылады.

Онихомикозда ұсынылатын доза аптасына бір рет 150 мг құрайды. Емдеуді сау тырнақ пластинкасы толық пайда болғанша жалғастырған жөн. Қол саусақтарындағы және аяқ башпайларындағы тырнақтардың қайтадан өсуі үшін, тиісінше, 3-6 ай және 6-12 ай қажет. Алайда өсу жылдамдығы әртүрлі адамдарда, сондай-ақ жасына байланысты, ауқымды шекте өзгеріп отырады. Ойдағыдай емделгеннен кейін ұзақ уақыт сақталған созылмалы инфекциялар кейде тырнақ пішіндерінің өзгеруінен байқалады.

7. Терең эндемиялық микоздарда препаратты тәулігіне 200-400 мг дозада қолдану қажет етілуі мүмкін. Емдеу ұзақтығы әр адамда жекелей белгіленеді.

Егде жастағы адамдарға қолданылуы

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі жоқ болғанда препаратты әдеттегідей дозада тағайындайды.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар науқастарға қолданылуы

Бір рет қабылдағанда дозаны өзгерту қажет емес. Бүйрек функциясы бұзылған науқастарда препаратты көп рет қолданғанда алдымен 50 мг-ден 400 мг-ге дейінгі екпінді дозаны енгізген жөн, содан кейін тәуліктік дозаны (көрсетілімдеріне байланысты) келесі кестеге сай белгілейді:

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

Бауыр жеткіліксіздігі бар науқастарда қолданылуы:

Флуконазолда бауыр функциясы бұзылуы бар адамдарда сақтықпен қолдану керек, өйткені пациенттердің бұл санатында флуконазол қолдану туралы ақпарат жеткіліксіз.

Жағымсыз әсерлері

Барлық жағымсыз әсерлері туындау жиілігіне сәйкес берілген: *жиі* ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$ дейін).

Жиі

- бас ауыру
- іштің ауыруы, диарея, жүректің айнуы, құсу
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы, аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы, қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы

- бөртпе

Жиі емес

- анемия
- тәбет төмендеуі
- ұйқысыздық, ұйқышылдық
- құрысулар, бас айналу, парестезия, дәмнің бұзылуы
- вертиго
- диспепсия, метеоризм, ауыз ішінің құрғауы
- холестаз, сарғаю, билирубин деңгейінің жоғарылауы
- қышыну, дәрілік бөртпе (тұрақты дәрі-дәрмектік бөртпені қоса), есекжем, қатты тершендік
- миалгия
- шаршау, дімкәстік, әлсіздік, дене температурасының жоғарылауы

Сирек

- агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анафилаксия, ангионевроздық ісіну
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия

- тремор
- екі бағытты ұршық тәрізді қарыншалық тахикардия, QT аралығының ұзаруы
- бауыр жеткіліксіздігі, гепатоцеллюлярлы некроз, гепатит, гепатоцеллюлярлы зақымданулар
- уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, денеге жайылған жедел экзантематозды пустулез, эксфолиативті дерматит, беттің ісінуі, алопеция

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- флуконазолға, препараттың басқа компоненттеріне немесе флуконазолға құрылымы бойынша ұқсас азольді заттарға жоғары сезімталдық
- Кандидиксті тәулігіне 400 мг және одан астам дозада көп рет қолдану кезінде терфенадинді бір мезгілде қабылдау
- цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин және эритромицин сияқты QT аралығын ұзартатын және CYP3A4 Р - 450 цитохромы арқылы метаболизденетін дәрілік препараттармен бір мезгілде қабылдау
- сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, лактоза жеткіліксіздігі немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы проблемалары бар науқастар
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар

Сақтықпен

Флуконазолды қолдану аясында бауыр функциясы көрсеткіштерінің бұзылуы; флуконазолды беткейлік зеңді инфекциясы және инвазивті/жүйелік зеңді инфекциялары бар науқастарға қолдану аясында бөртпелердің пайда болуы; терфенадинді және флуконазолды тәулігіне 400 мг аз дозада бір мезгілде қолдану; көптеген қауіп факторы бар науқастарда аритмияға қарсы потенциалды жағдайлар (жүректің органикалық ауруы, электролиттік теңгерімнің бұзылуы және осындай бұзылулардың пайда болуына мүмкіндік беретін қатарласа жүргізілген ем).

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Келесі дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдануға болмайды

Цизаприд: флуконазол мен цизапридті бір мезгілде қолданғанда жүрек тарапынан жағымсыз реакциялар, соның ішінде «пируэт» типті қарыншалық тахисистолалық аритмия (torsade de pointes) болуы мүмкін. Флуконазолды тәулігіне 1 рет 200 мг дозада және цизапридті тәулігіне 4 рет 20 мг дозада қолдану цизапридтің плазмалық концентрациясының айқын артуына және ЭКГ-де QT аралығының ұзаруына әкеледі. Цизапридті және флуконазолды бір мезгілде қолдануға болмайды.

Терфенадин (флуконазолдың 400 мг артық дозасын қолданғанда; CYP 3A4 ферментінің субстраты)

Терфенадин мен азол туындыларын бірге қолданғанда QT аралығының ұзаруымен қатар жүрген ырғақтың ауыр бұзылулары белгіленгендіктен терфенадин мен флуконазолдың біріккен әсеріне сынақ жүргізілді.

Флуконазолды 200 мг дозада қолданумен болған бір сынақта QT аралығының ұзаруы дәлелденбеді. Флуконазолды 400 және 800 мг дозада қолданумен жүргізілген басқа сынақта флуконазол 400 мг және одан жоғары дозада бір уақытта қолданылған терфенадиннің қан плазмасындағы концентрациясын сенімді ұлғайтқанын дәлелдеді. Терфенадинді флуконазолмен 400 мг және одан жоғарғы дозада бірге қолдануға болмайды. Терфенадинді флуконазолмен 400 мг төмен дозада қолданғанда наукасты қатаң бақылау қажет.

Астемизол: флуконазолды астемизолмен немесе метаболизмі Р450 цитохромы жүйесімен жүзеге асырылатын басқа препараттармен бір мезгілде қолдану осы дәрілердің сарысулық концентрацияларының жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін. Қан плазмасындағы астемизолдың жоғары концентрациялары QT аралығының ұзаруына және кейбір жағдайларда тахисистолалық «пируэт» типті қарыншалық аритмияның (torsade de pointes) дамуына әкелуі мүмкін. Астемизолды және флуконазолды бір мезгілде қолдануға болмайды.

Пимозид: in vitro немесе in vivo зерттеулер жүргізілмегеніне қарамастан флуконазол мен пимозидті бірге қабылдау пимозид метаболизмінің тежелуіне әкелуі мүмкін. Пимозидтің қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауы QT аралығының ұзаруына және сирек жағдайларда torsade de pointes дамуына әкелуі мүмкін. Флуконазол мен пимозидті бірге қабылдауға болмайды.

Хинидин: in vitro немесе in vivo зерттеулер жүргізілмегеніне қарамастан флуконазол мен хинидинді бірге қабылдау хинидин метаболизмінің тежелуіне әкелуі мүмкін. Хинидинді қолдану QT аралығының ұзаруымен және torsade de pointes дамуының сирек жағдайларымен қатар жүреді. Флуконазол мен хинидинді бірге қабылдауға болмайды.

Эритромицин: флуконазол мен эритромицинді бірге қабылдау кардиоуыттылық қаупін (QT аралығының ұзаруы, torsades de pointes) және демек, кенеттен коронарлық өлім қаупін ұлғайтуы мүмкін. Флуконазол мен эритромицинді бірге қабылдауға болмайды.

Келесі дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды

Галофантрин: Флуконазол СYP3A4 ферментінің тежегіш әсері бар болғандықтан, галофантриннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін. Флуконазолды және галофантринді бір мезгілде қолдану кардиоуыттылықтың потенциалды қаупін арттырады (QT аралығының ұзаруы, көп формалы қарыншалық пароксизмальді тахикардия) және, соның салдары ретінде, жүректен кенеттен өліп кетуді ұлғайтады. Бұл біріктірілімге жол бермеген жөн.

Келесі дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану сақтықты және олардың дозаларын түзетуді қажет етеді:

Флуконазол метаболизміне ықпал ететін препараттар:

Рифампицин: флуконазолды және рифампицинді бір мезгілде қолдану AUC мәнінің 25%-ға төмендеуіне және флуконазолдың жартылай шығарылу кезеңінің 20%-ға қысқаруына әкеледі. Рифампицинді бірге қабылдап жүрген пациенттерде флуконазолдың дозасын арттырған жөн.

Өзара әрекеттесуіне жүргізілген зерттеулер тамақпен, циметидинмен, антацидтермен флуконазолды пероральді түрде қабылдау және кейіннен сүйек кемігін ауыстырып салғанда организмнің тотальді сәулелендіру флуконазолдың сіңуінің клиникалық тұрғыдан маңызды нашарлауына әкелмейтіндігін көрсетті.

Флуконазолдың басқа препараттардың метаболизміне әсері:

Флуконазол едәуір дәрежеде Р450 цитохромының, СYP 2C9 және аз дәрежеде СYP 3A4 изофермент әсерін бөгейді. Флуконазол сондай-ақ СYP2C19 изоферментінің тежегіші болып табылады.

Осыған байланысты, оларды флуконазолмен бірге қолданғанда тізімделген өзара әрекеттесулерінің басқа СYP 2C9 немесе СYP 3A4 ферменттерімен метаболизденетін дәрілік заттардың (мысалы: қастауыш алкалоидтары, хинидин) қан плазмасындағы концентрациясының ұлғаюы байқалуы мүмкін. Сондықтан бұл препараттарды сақтықпен қолдану қажет және науқасты қадағалау керек.

Флуконазолдың ферменттер тежейтін әсері флуконазолдың жартылай ыдырауының ұзақ кезеңіне байланысты емдеу курсы тоқтатқаннан кейін 4-5 күн ішінде байқалуы мүмкін.

Алфентанил: Флуконазолды (400 мг) және вена ішіне алфентанилді (20 мкг/кг) бір мезгілде қолдану барысында дені сау еріктілерде алфентанилдің AUC₁₀ мәні 2 есе жоғарылайды, бұл СYP3A4 ферментінің тежелуіне байланысты болуы мүмкін. Алфентанилдің дозасын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол амитриптилин мен нортриптилин әсерін күшейтеді: 5-нортриптилин және/немесе S-амитриптилин біріктірілген емнің басында және бір аптадан соң өлшенуі мүмкін. Амитриптилин/нортриптилин дозалары қажет болғанда түзетілуі тиіс.

В амфотерицин: Флуконазолды және В амфотерицинді бір мезгілде қолдану келесі нәтижелерді: *C. Albicans* тудырған туындаған жүйелік инфекцияларда зеңге қарсы әлсіз аддитивтік әсерді, *Cryptococcus neoformans* әсерінен туындаған бассүйекішілік инфекцияларда ешқандай өзара әрекеттесулердің болмағанын, *Aspergillus fumigatus* туындатқан жүйелік инфекцияларда екі препараттың антагонизмін көрсетеді. Бұның клиникалық мәні белгісіз.

Антикоагулянттар. Зеңге қарсы басқа азольді заттарды қолданған кездегідей, флуконазолды және варфаринді бір мезгілде қабылдағанда протромбин уақытының артуымен біріккен қан кетулердің (гематомалар, мұрыннан қан кету, асқазан-ішектік қан кетулер, гематурия және мелена) дамығаны жөнінде мәлімделді. Флуконазолды және варфаринді бір мезгілде қолданғанда, СYP2C9 арқылы варфарин метаболизмінің бәсеңдеуі салдарынан, протромбин уақытының екі есе артқаны білінді. Кумарин қатарының антикоагулянттарын бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде протромбин уақытын мұқият бақылаған жөн. Варфариннің дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Бензодиазепиндер (әсер ету уақыты қысқа) (СYP 3A4 ферментінің субстраты), мысалы мидазолам, триазолам: мидазоламды пероральді түрде қабылдаудан кейін Флуконазол мидазолам концентрациясының елеулі жоғарылауына және психомоторлы әсерлерге әкеледі. 200 мг Флуконазолды және 7,5 мг

мидазоламды бір мезгілде пероральді түрде қабылдау мидазоламның AUC мәндерінің жоғарылауына және жартылай шығарылу кезеңінің 3,7 және 2,2 есеге ұзаруына әкеледі. 200 мг Флуконазолды 0,25 мг триазоламмен бірге күн сайын пероральді түрде қабылдау триазоламның AUC мәндерінің және жартылай шығарылу кезеңінің 4,4 және 2,3 есеге жоғарылауына әкеледі. Флуконазолды және триазоламды бір мезгілде қолданғанда триазолам әсерінің күшеюі және созылуы байқалады. Флуконазол қабылдап жүрген пациенттерді бензодиазепинмен қатар емдеу қажет болған жағдайда бензодиазепиннің дозасын азайту және пациенттерге тиісінше бақылау жүргізу керек.

Карбамазепин: Флуконазол карбамазепиннің метаболизмін тежейді және соңғысының қан сарысуындағы концентрациясын 30%-ға арттырады. Карбамазепиндік уыттылықтың даму қаупі бар. Концентрациясының көрсеткіштеріне немесе әсеріне байланысты карбамазепиннің дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Кальций өзекшелерінің блокаторлары (кальций антагонисі) (CYP 3A4 ферментінің субстраты): кейбір кальций антагонистері, дигидропиридин туындылары (нифедипин, израпидин, никардипин, верапамил, амлодипин және фелодипин) CYP 3A4 ферментімен метаболизденеді. Флуконазол кальций өзектерінің антагонистерінің жүйелік әсерін едәуір арттыруы мүмкін. Препараттардың жағымсыз әсерлерін жиі бақылау ұсынылады.

Целекоксиб: бір клиникалық сынақта, 200 мг целекоксиб пен 200 мг флуконазолды бірге қолдану кезінде целекоксибтың ең жоғарғы концентрациясының 68%-ға ұлғаюы және қисық астындағы ауданының 134 %-ға ұлғаюы белгіленді. Бұл әрекеттесу CYP 2C9 ферменті әсерінің бөгелуінен және осылайша целекоксибтың ыдырауы азаюымен анықталды. Бұл препараттарды бірге қолданғанда целекоксиб дозасын 50%-ға төмендету қажет.

Циклофосфамид: циклофосфамид пен флуконазолдың біріктірілген емі билирубин мен креатининнің қан сарысуындағы деңгейлерінің жоғарылауына әкеледі. Біріктірілім билирубин мен креатининнің қан сарысуындағы деңгейлерінің ұлғаюы пайда болғанға дейін қолданылуы мүмкін.

Фентанил: Фентанил мен флуконазолдың ықтимал өзара әрекеттесуі бойынша бір фатальді жағдай тіркелген. Одан өзге, дені сау он екі еріктінің қатысуымен рандомизацияланған айқаспалы зерттеуде флуконазолдың фентанил элиминациясын едәуір баяулататыны көрсетілді. Фентанилдің жоғары концентрациялары тыныс алу функциясының жеткіліксіздігіне әкеп соғуы мүмкін, сондықтан пациенттерді тыныс алудың тарылу қаупінің ықтималдылығы тұрғысынан мұқият бақылаған жөн. Фентанилдің дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Гидроксиметилглутарил – А коферменті - редуктазаның (ГМГ – КоА - редуктазаның) тежегіштері: Флуконазолды CYP3A4 арқылы метаболизденетін аторвастатин және симвастатин сияқты, немесе CYP2C9 арқылы метаболизденетін флувастатин сияқты ГМГ-КоА-редуктазаның тежегіштерімен бір мезгілде тағайындаған кезде миопатияның және қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозының (рабдомиолиз) даму қаупі ұлғаяды. Қатар

емдеу қажет болған кезде пациент дәрігерде миопатия және рабдомиолиз симптомдарының пайда болуына қатысты бақылануы тиіс, сондай-ақ креатинкиназа деңгейіне бақылау жүргізілуі тиіс. Егер креатинкиназа деңгейінің едәуір жоғарылауы байқалса, немесе егер миопатияның немесе рабдомиолиздің дамуы диагностикаланса немесе оған күдіктенсе, ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін қабылдауды тоқтатқан жөн.

Иммунодепрессанттар (циклоспорин, эверолимус, сиролимус және такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол циклоспориннің концентрациясын және AUC мәнін едәуір арттырады. Флуконазолмен (тәулігіне 200 мг дозада) және циклоспоринмен (тәулігіне 2,7 мг/кг дозада) циклоспориннің AUC мәндерінің 1,8 есе жоғарылағаны байқалды. Препараттардың бұл элиминациясын, концентрациясына байланысты циклоспориннің дозасын төмендете отырып, пайдалануға болады.

Эверолимус: Флуконазол CYP3A4 ферментінің тежелуіне байланысты, қан сарысуындағы эверолимустың концентрациясын арттыруы мүмкін.

Сиролимус: Флуконазол сиролимустың плазмалық концентрациясын, шамамен, сиролимустың метаболизмін CYP3A4 және Р-гликопротеин арқылы тежеу жолымен арттырады. Бұл біріктірілім сиролимустың дозасын әсеріне және концентрациясының көрсеткіштеріне байланысты түзеткен кезде пайдаланылуы мүмкін.

Такролимус: Флуконазол пероральді түрде қолданғанда такролимустың концентрациясын ішекте CYP3A4 ферментінің тежелуі салдарынан такролимустың метаболизмінің тежелуі себебінен 5 есеге дейін арттыруы мүмкін. Такролимусты вена ішіне қолданған кезде елеулі фармакокинетикалық өзгерулер байқалған жоқ. Такролимус деңгейінің жоғарылауы нефроуыттылықтың дамуына әкелді. Пероральді түрде қолданғанда такролимустың дозасын оның концентрациясына байланысты азайтқан жөн.

Лозартан: Флуконазол лозартанның оның белсенді метаболитіне (Е - 3174) метаболизмін тежейді, ол лозартанмен емдеу кезінде ангиотензин II рецепторларының антагонизмінің үлкен бөлігі үшін жауап береді. Пациенттердің артериялық қысымы ұдайы бақылануы тиіс.

Метадон: флуконазол метадонның сарысулық концентрациясын ұлғайтуы мүмкін. Метадон дозасын түзету керек болуы мүмкін.

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер (ҚҚСД)

Флурбипрофеннің флуконазолмен бір уақытта тағайындағандағы C_{max} және AUC сәйкесінше 23% және 81% ұлғайды. Осылайша флуконазол рацемиялық ибупрофенмен (400 мг) бір уақытта тағайындалғанда фармакологиялық тұрғыдан белсенді изомердің C_{max} және AUC [S-(+)-ибупрофен] сәйкесінше 15% және 82% ұлғайды.

Арнайы зерттеулер жүргізілмегенмен флуконазол CYP2C9 (мысалы, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак) қатысуымен метаболизденетін басқа ҚҚСД жүйелі әсерлерін ұлғайтуы мүмкін. ҚҚСД

байланысты жағымсыз әсерлерді және уытты құбылыстарды мұқият мониторингілеу ұсынылады. ҚҚСД дозасын түзету талап етілуі мүмкін.

Фенитоин: флуконазол фенитоинның бауырлық метаболизмін тежейді. Вена ішіне флуконазолды 200 мг дозада және фенитоинды 250 мг дозада бір мезгілде көп реттік қолдану фенитоинның AUC_{24} мәнінің 75%-ға және C_{min} мәнінің 128%-ға жоғарылауына әкелді. Бір мезгілде қолданғанда фенитоинның уыттылық көріністеріне жол бермеу үшін қан сарысуындағы фенитоин концентрациясының деңгейі тексерілуі тиіс.

Преднизон: бауыр трансплантациясынан кейін, преднизонмен ем қабылдаған пациентте флуконазолмен үш ай емдеуді тоқтатқаннан кейін бүйрекүсті безі қыртысы функциясының жедел жеткіліксіздігі дамыған жағдай тіркелді. Флуконазол қабылдауды тоқтату CYP3A4 ферменті белсенділігінің артуына әкеледі деп болжам жасалады, бұл өз кезегінде преднизон метаболизмінің күшеюін туындатты. Флуконазолмен және преднизонмен ұзақ ем қабылдаған пациенттерді, флуконазол қабылдауды тоқтатқаннан кейін, бүйрекүсті безі қыртысы функциясы жеткіліксіздігінің дамуы тұрғысынан бақылаған жөн.

Рифабутин: флуконазолмен бір мезгілде қолдану қан сарысуында рифабутиннің AUC шамасының 80%-ға дейін жоғарылауына әкеледі. Флуконазол мен рифабутин бір мезгілде тағайындалған пациенттерде увеиттің даму жағдайлары жөнінде мәлімделді. Рифабутин мен Флуконазолды бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде рифабутиннің уыттылық көріністерінің симптомдарына қатысты жағдайды мұқият бақылау қажет.

Саквинавир: CYP3A4 ықпалы және Р-гликопротеиннің тежелуі арқылы Саквинавирдің бауырдағы метаболизмінің тежелуі салдарынан флуконазол саквинавирдің AUC шамамен 50%, саквинавир St_{ax} шамамен 55% жоғарылатады және оның клиренсін шамамен 50% төмендетеді. Саквинавир дозасын түзету керек болуы мүмкін.

Сульфонилмочевина препараттары: флуконазол сульфонилмочевинаның пероральді препараттарын (мысалы, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) бір мезгілде қабылдағанда қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңін ұзартады. Қандағы глюкозаны және сульфонилмочевина дозасының тиісінше азаюын жиі бақылау ұсынылады.

Теофиллин: флуконазолды 200 мг-ден 14 күн бойы қабылдау теофиллин клиренсінің орташа жылдамдығының 18%-ға төмендеуіне әкеледі. Флуконазол мен теофиллинді жоғары дозаларда қабылдап жүрген пациенттерді, немесе теофиллиннің уыттылық әсерінің жоғары қаупі бар пациенттерді, теофиллиннің артық дозалану симптомдарын дер кезінде анықтау мақсатында, мұқият бақылау қажет; олар пайда болған жағдайда емдеуді тиісінше өзгерткен жөн.

Қабыршөп алкалоидтары: флуконазол қабыршөп алкалоидтарының (мысалы, винкристин және винбластин) плазмалық деңгейлерін арттыруы және, CYP3A4-ке тежегіш әсер етуіне байланысты, нейроуыттылыққа әкеп соғуы мүмкін.

А дәрумені: транс-ретиной қышқылымен (А дәруменінің қышқыл түрі) және флуконазолмен біріктірілген емделуден өткен пациенттің клиникалық жағдайын біреуін сипаттағанда, ОЖЖ тарапынан идиопатиялық бассүйекішілік

гипертензия түріндегі жағымсыз әсерлердің дамығаны тіркелген, ол Флуконазол қабылдауды тоқтатқаннан кейін жоғалған. Бұл біріктірілімді пайдалануға болады, бірақ ОЖЖ-мен байланысты жағымсыз әсерлерді анықтау мақсатында пациенттерді бақылауға алған жөн.

Вориконазол (CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 тежегіші): пероральді вориконазолды (1-ші күні әрбір 12 сағат сайын 400 мг, содан кейін 2,5 күн бойы әрбір 12 сағат сайын 200 мг) және пероральді Флуконазолды (1-ші күні 400 мг, содан кейін 4 күн бойы әрбір 24 сағат сайын 200 мг) бір мезгілде қолдану вориконазол концентрациясының және AUC мәнінің, сәйкесінше, орта есеппен 57%-ға (90% CI: 20%, 107%) және 79%-ға (90% CI: 40%, 128%) артуына әкелді. Бұл әсерді жоққа шығаруы мүмкін вориконазол мен флуконазолдың дозасын және/немесе енгізу жиілігін азайту анықталмады. Вориконазолды флуконазолдан кейін бірізді енгізген жағдайда вориконазол әсеріне байланысты жағымсыз құбылыстарды бақылау ұсынылады.

Зидовудин: пероральді түрде қабылдаған кезде зидовудин клиренсінің шамамен 45%-ға төмендеуіне байланысты, флуконазол зидовудиннің C_{max} және AUC мәндерін 84%-ға және 74%-ға арттырады. Зидовудиннің жартылай шығарылу кезеңі флуконазолмен біріктірілген емнен кейін шамамен 128%-ға ұзарады. Осы біріктірілімді қабылдаған пациенттер зидовудинді қабылдауға байланысты жағымсыз реакцияларды анықтау мақсатында бақылануы тиіс. Зидовудиннің дозасын азайту қажет болуы мүмкін.

Азитромицин: Дені сау 18 еріктіге жүргізілген ашық рандомизацияланған үш жақты айқаспалы зерттеуде 800 мг дозада бір реттік қабылдау кезінде флуконазолдың фармакокинетикасына 1200 мг дозада ішке бір рет қабылдағанда азитромицин ықпалын бағалау, сондай-ақ флуконазолдың азитромицин фармакокинетикасына ықпалына бағалау жүргізілді. Елеулі фармакинетикалық өзара әрекеттесу флуконазол мен азитромицин арасында анықталмады.

Пероральді контрацепциялық дәрілер:

Дені сау әйелдерді зерттегенде 50 мг флуконазол әсер етуші заттардың, пероральді біріктірілген, контрацепциялық дәрілердің деңгейіне ықпал етпеді. 200 мг флуконазол этинилэстрадиол мен левоноргестрелдің концентрация-уақыт қисық астындағы ауданын (AUC) сәйкесінше 40 және 24 % ұлғайтты. Алынған нәтижелер негізінде берілген доза деңгейінде флуконазолды көп рет енгізу ішу арқылы қабылданатын біріктірілген контрацептивтерге өте аз ықтималдықпен әсер етуі мүмкін деп болжауға болады.

Айрықша нұсқаулар

Несеп шығару жүйесі: бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде препаратты сақтықпен қолданған жөн.

Гепатобилиарлық жүйе: бауыр функциясы бұзылған пациенттерде препаратты сақтықпен қолданған жөн. Флуконазолды қолдану, негізінен, ауыр негізгі аурулары бар пациенттерде, өліммен аяқталуды қоса, ауыр гепатоуыттылықтың сирек жағдайларының пайда болуымен астасты.

Гепатоуыттылық флуконазолды қолданумен астасқан жағдайларда, оның препараттың жалпы тәуліктік дозасына, емдеу ұзақтығына, пациенттің жынысына немесе жасына айқын байланыстылығы байқалған жоқ. Әдетте флуконазолдан туындаған гепатоуыттылық қайтымды, ал оның көрініс беруі емдеуді тоқтатқаннан кейін жоғалады.

Флуконазолды қолданған кезде бауырдың функциональді сынамалары нәтижелерінің ауытқулары білінетін пациенттерді бауырдың өте ауыр зақымдарының дамуына қатысты мұқият бақылаған жөн.

Пациент бауырға күрделі әсер етуге жетелейтін симптомдар (атап айтқанда, астения, тәбеттің болмауы, жүректің үнемі айнуы, құсу және сарғаю жөнінде) жөнінде хабардар болуы тиіс. Мұндай жағдайда флуконазол қолдануды дереу тоқтатқан және дәрігерден кеңес алған жөн.

Жүрек-қантамыр жүйесі: кейбір азолдар, соның ішінде флуконазол, электрокардиограммада QT аралығының ұзаруымен астасады. Флуконазолды қолданған кезде QT аралығы ұзаруының және «пируэт» типті пароксизмальді қарыншалық тахикардияның өте сирек жағдайлары жөнінде мәлімделді. Мұндай мәлімдемелер жүректің құрылымдық аурулары, электролиттік алмасудың бұзылуы және QT аралығына ықпалын тигізетін басқа дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану сияқты күрделі қауіп факторлары бар ауыр науқастанған пациенттерге қатысты болды.

Препаратты аритмияның даму қаупін бар пациенттерге сақтықпен қолданған жөн. QTc аралығын ұзартатын және P450 цитохромының CYP3A4 ферментінің жәрдемімен метаболизденетін дәрілік заттармен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Галофантрин: галофантрин CYP3A4 ферментінің субстраты болып табылады және ұсынылған емдік дозаларда қолданғанда QTc аралығын ұзартады. Галофантрин мен флуконазолды бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Дерматологиялық реакциялар: флуконазолды қолданған кезде Стивенс-Джонсон синдромы және уыттық эпидермальді некролиз сияқты эксфолиативтік тері реакцияларының дамығаны жөнінде сирек мәлімделді. ЖИТС-ке шалдыққан пациенттер көп дәрілік заттарды қолданғанда ауыр тері реакцияларының дамуына бейім болады. Егер беткейлік зеңдік инфекциялары бар пациентте бөртпелер пайда болса, бұл флуконазолды қолданумен астасуы мүмкін, препаратты әрі қарай қабылдауды тоқтатқан жөн. Егер инвазиялық/жүйелік зеңдік инфекциясы бар пациентте теріде бөртпелер пайда болса, оның жағдайын мұқият бақылау керек, ал буллездік бөртпелер немесе полиморфтық эритема дамыған жағдайда флуконазол қолдануды тоқтатқан жөн.

Аса жоғары сезімталдық: сирек жағдайларда анафилаксиялық реакциялардың дамығаны жөнінде мәлімделді.

P450 цитохромы: флуконазол CYP2C9 ферментінің күшті тежегіші және CYP3A4 ферментінің орташа тежегіші болып табылады. Сондай-ақ флуконазол CYP2C19 ферментінің де тежегіші болып табылады. Флуконазолды және CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 қатысуымен

метаболизденетін, емдік аясы тар препараттарды бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттердің жағдайын бақылап отырған жөн.

Терфенадин: терфенадинді және флуконазолды тәулігіне 400 мг-ден аз дозаларда бір мезгілде қолданғанда пациенттің жағдайын мұқият бақылауға алу керек.

Қосымша заттар: Капсула құрамында лактоза моногидраты бар. Сирек кездесетін тұқым қуалайтын галактоза жағымсыздығы, лактаза жеткіліксіздігі және глюкоза-галактоза мальабсорбция мәселелері бар пациенттерге препарат қабылдау ұсынылмайды.

Жүктілік немесе лактация кезеңінде қолданылуы: жүктіліктің I триместрінде бірнеше жүздеген жүкті әйелдерге флуконазолды әдеттегі (тәулігіне < 200 мг) дозаларда бір реттік немесе қайталап қолданған кезде алынған деректер шаранаға жағымсыз әсерді көрсеткен жоқ. Аналары кокцидиоидозды емдеу үшін флуконазолды жоғары (тәулігіне 400-800 мг) дозаларда 3 ай бойы немесе одан көбірек қабылдаған жаңа туған нәрестелерде көптеген туа біткен патологиялар (брадифренияны, құлақ қалқанының дисплазиясын, алдыңғы еңбектің шамадан тыс ұлғаюын, санның қисаюын, иық-шынтак синостозын қоса) жөнінде мәлімделді. Флуконазолды қолдану мен осы жағдайлар арасындағы байланыс анықталған жоқ.

Аса қажет жағдайлардан басқасында, жүктілік кезеңінде флуконазолдың әдеттегі дозаларын және қысқа мерзімдік курстарын қолданбаған жөн.

Өмірге қауіп төндіретін инфекцияларды емдеуден басқасында, жүктілік кезеңінде флуконазолды жоғары дозаларда және/немесе ұзаққа созылатын курстарын қолданбау керек.

Флуконазол емшек сүтіне өтеді және, қан плазмасына қарағанда, өте төмен концентрацияға жетеді. Емшек емізуді флуконазолдың 200 мг немесе одан азды құрайтын әдеттегі дозасын бір реттік қолданудан кейін жалғастыруға болады.

Флуконазолды көп реттік немесе жоғары дозаларда қолданғанда емшек емізу ұсынылмайды.

Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Автомобильді басқарғанда немесе техниканы пайдаланғанда сақ болған жөн, өйткені бас айналу және құрысулар пайда болуы мүмкін.

Артық дозалануы

Флуконазолмен артық дозалану жөнінде мәлімдемелер бар; сонымен бір мезгілде елестеулер және параноидальді мінез-құлықтар жөнінде мәлімделді.

Артық дозалаған кезде симптоматикалық демеуші ем жүргізу және қажет болғанда асқазанды шаю қажет.

Флуконазол елеулі дәрежеде несеппен бірге шығарылады; қарқындыланған диурез препараттың шығарылуын тездетуі мүмкін. Ұзақтығы 3-4 сағаттық гемодиализ сеансы қан плазмасындағы флуконазолдың деңгейін шамамен 50%-ға төмендетеді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 1 капсуладан.

1 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада.

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ARAFARMA GROUP S.A., Испания

Орналасқан мекенжайы:

С/Фрей Габриель де Сан Антонио 6-10

19180 Марчамало - Гвадалахара

Испания

Тіркеу куәлігінің иесі

ARAFARMA GROUP S.A., Испания

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

«EL company (ЕЛ компани)» ЖШС

Алматы қ., Масанчи к-сі, 98а, 41 кеңсе

тел.(727)292-26-30

факс (727) 292-26-37