

НИКАФАРМ

фармацевтическая компания

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ Флуконазол-Ника

РУ

Прочтите внимательно инструкцию до того, как Вы начнете принимать лекарство. Она содержит важную для Вас информацию. Сохраните этот листок-вкладыш с информацией по применению, так как позднее Вам может потребоваться прочитать его еще раз. Для получения любой дополнительной информации или совета, пожалуйста, обратитесь к Вашему врачу или фармацевту. Ваш врач выписал данный лекарственный препарат Вам лично. Вы не должны передавать его другим лицам. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания схожи с Вашими.

Торговое название препарата: ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА
Действующее вещество (МНН): флуконазол

Лекарственная форма: твердые капсулы

Состав:

каждая капсула содержит: активное вещество – флуконазол – 50 мг; 100 мг; 150 мг;

вспомогательные вещества: сахар молочный, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, крахмал картофельный, натрия крахмала гликолат.

Описание: твердые желатиновые, непрозрачные, белые капсулы № 2.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в клинических инфекциях в отношении большинства патогенных микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida lusitanae*.

Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неистово: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp. (включая генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая инвазивные инфекции), *Mycobacter* spp. и *Trichosporon* spp. Установлена также активность флуконазола в моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывает влияния на ферменты печени. Мидозолем и *Trichostatin* spp. Установлено также активное взаимодействие флуконазола с другими гормонами (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизм развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиваться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (паностерил 14- α -деметилаза), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолу. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюк)е протазина и триазола. Механизм действия этих транспортеров неясен. Механизм действия MDR неясен. Механизм действия MDR неясен. Механизм действия MDR неясен.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) определяется как промежуточная, рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida lusitanae следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутрименном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (по общей биодоступности) превышает 90% от таковой при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 часа после приема флуконазола натощак, а период полувыведения составляет около 30 ч.

Распределение

90% равновесной концентрации достигаются к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки). Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа. В слюне удельная концентрация флуконазола в два раза превышает обычную суточную дозу, делая возможным достижение 90% равновесной концентрации ко 2-му дню. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкие организмы. Концентрации флуконазола в слюне и моче почти сходны с его концентрациями в плазме крови. У больных грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций в плазме крови.

В отношении проникновения флуконазола в различные органы достигаются высокие концентрации, которые превышают сувороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 1,7 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Метаболизм и выведение

Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены. Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях.

Фармакодинамика

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыве-дения (час)	Площадь под кривой концентрация-вре-мя (AUC)(мкг/ч/мл)
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 2мг/кг	25,0	94,7
9 мес – 13 лет	Однократно – внутрь 5мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Однократно – внутрь 2мг/кг	15,5	41,6

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, C_{max} достигались через 1,3 ч после приема и составляли 1,4 мкг/мл, средние значения C_{max} – 76,4±20,3 мкг/мл, в среднем период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} .

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0–24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Показания к применению

Криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в том числе у больных с нормальным иммунным ответом и больных СПИДом, рецидивов персистирующих органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом;

- генерализованный кандидоз, включая кандидемии, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной грибковой инфекции, такие как инфекция бронхоны, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в том числе, у больных со злокачественными опухолями, находящимися в отделении интенсивной терапии и получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;

- кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые полости рта и глотки, лицевая, неинвазивные бронхо-легочные инфекции, кандидурит, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в том числе у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орального кандидоза у больных СПИДом;

- генитальный кандидоз: острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;

- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;

- микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикоз и кожные кандидозные инфекции;

- грибковые эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кождидиоидомикоз, паракождидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Информация о правильном применении

Способ применения и дозы

Всегда применяйте ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА точно в соответствии с рекомендацией Вашего лечащего врача. Если Вы в нем-либо не уверены, спросите у Вашего врача или фармацевта.

Внутрь. Капсулы принимают целиком.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

При переводе пациента с внутривенного на пероральный прием препарата или наоборот, изменения суточной дозы не требуются.

Суточная доза препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При вагинальном кандидозе в большинстве случаев эффективен однократный прием препарата. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным СПИДом и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

Применение у взрослых

1. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый день обычно принимают 400 мг, затем 200 мг в сутки. Длительность лечения криптококкового менингита зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию препаратом ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.

2. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза обычно составляет 400 мг в сутки, затем 200 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию препаратом ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.

3. При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза обычно составляет 400 мг в сутки, затем 200 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель. Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения, терапию препаратом ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.

4. При орофарингеальном кандидозе препарат обычно применяют по 50-100 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней. При необходимости, больным с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

5. При вагинальном кандидозе флуконазол применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг один раз в неделю. Длительность противорецидивной терапии определяется индивидуально, и, как правило, составляет 6 мес. Применение однократной дозы детям от 3 до 18 лет и пациентам старше 60 лет без предписания врача не рекомендуется.

6. При баланите, вызванном *Candida* spp., флуконазол применяют однократно в дозе 150 мг внутрь.

7. Для профилактики кандидоза у больных со злокачественными опухолями рекомендуемая доза препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА составляет 50-400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для больных с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно существующей лейкопенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и, после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм³, лечение продолжают еще 7 дней.

8. При инфекциях кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и при кандидозных инфекциях, рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в сутки. Длительность терапии обычно составляет 2-4 недели, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель).

9. При отрубевидном лишайе рекомендуемая доза составляет 300 мг один раз в неделю в течение 2 недель; некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как для некоторых больных оказывается достаточно однократного приема 300-400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг один раз в сутки в течение 2-4 недель.

10. При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуются 3-6 мес и 6-12 мес соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широком диапазоне у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся грибковых инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.

11. При онихомикозе эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут. Терапия может длиться до 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет 11-24 мес при кождидиоидомикозе, 2-17 мес – при паракождидиоидомикозе, 1-16 мес - при споротрихозе и 3-17 мес - при гистоплазмозе.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять удвоенную дозу 6 мг/кг.

Внутрь. Капсулы принимают целиком. Длительность лечения криптококкового менингита составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом рекомендуемая доза препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА составляет 6 мг/кг/сут.

Для профилактики грибковых инфекций у больных с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат применяют по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для внутривенного введения) в эквивалентных дозах.

Применение у пожилых людей

При отсутствии признаков почечной недостаточности флуконазол применяют в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью рекомендуется снижать дозу препарата коррективно, как описано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У больных (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести удвоенную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показаний) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. Если диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

Побочные действия

Как и любой лекарственный препарат, ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА может вызвать побочные реакции, хотя они проявляются не у каждого.

Переносимость препарата обычно очень хорошая. В отдельных случаях возможны следующие побочные реакции: *Синдром стюарта-ридера*; головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны гепатобилирунной системы: гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, повышение концентрации билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино трансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха.

Со стороны кожных покровов: сыпь, алопеция, экзfolиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эгидермальный некроз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилактические (включая анафилактический шок, отек лица, крапивница, зуд).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахистолитическая типа «пируэт» (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Со стороны обмена веществ: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокальциемия.

Со стороны опоро-дегательного аппарата: миалгия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и другими препаратами отмечались изменения в анализах крови, функции почек и печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если у Вас отмечаются любые клинические значения этих изменений и их связь с лечением не установлена, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Информация, необходимая до начала приема лекарственного средства

Противопоказания

Не применять препарат ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;

- однократный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизарид, аземизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, снижающими концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокальциемия.

Со стороны опоро-дегательного аппарата: миалгия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и другими препаратами отмечались изменения в анализах крови, функции почек и печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если у Вас отмечаются любые клинические значения этих изменений и их связь с лечением не установлена, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Информация, необходимая до начала приема лекарственного средства

Противопоказания

Не применять препарат ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;

- однократный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизарид, аземизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, снижающими концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокальциемия.

Со стороны опоро-дегательного аппарата: миалгия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и другими препаратами отмечались изменения в анализах крови, функции почек и печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если у Вас отмечаются любые клинические значения этих изменений и их связь с лечением не установлена, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Информация, необходимая до начала приема лекарственного средства

Противопоказания

Не применять препарат ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;

- однократный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизарид, аземизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, снижающими концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокальциемия.

Со стороны опоро-дегательного аппарата: миалгия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и другими препаратами отмечались изменения в анализах крови, функции почек и печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если у Вас отмечаются любые клинические значения этих изменений и их связь с лечением не установлена, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Информация, необходимая до начала приема лекарственного средства

Противопоказания

Не применять препарат ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;

- однократный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизарид, аземизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с препаратами, снижающими концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокальциемия.

Со стороны опоро-дегательного аппарата: миалгия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и другими препаратами отмечались изменения в анализах крови, функции почек и печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если у Вас отмечаются любые клинические значения этих изменений и их связь с лечением не установлена, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизарид: при одновременном применении флуконазола и цизарида возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахистолитическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизарида в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизарида и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизарида и флуконазола противопоказан.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных АРТМ в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличение интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозе 400 мг/сут соответствовало бы терфенадину следующей дозе: 10 мг/сут.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболитом которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интер

НИКАПАРНАМ

Ф а р м а ц е в т и к к о м п а н и я

ТИВБИЁТДА ҚўЛЛАНИЛИШГА ДОИР йўРИҚНОМА

Флуконазол-Ника

UZ

Мазкур қўллаш бўйича йўриқномада дори воситасини қабул қилишдан олдин диққат билан ўқиш чىқиниғизни илтимос қиламиз. Унда Сиз учун муҳим маълумотлар мавжуд. Қўллаш бўйича маълумотни тушунчи ушбу варақ-қиритимани сақлаб қўйинг, чунки кейинчалик Сизда уни яна бир бор ўқиш чىқиниға зарурат туғилиши мумкин. Илтимос, ҳар қандай қўшимча маълумот ёки маслаҳатни олиш учун ўзингизнинг шифокорингиз ёки фармацевтингизга мурожаат қилинг. Сизнинг шифокорингиз ушбу дори воситасини шахсан Сизга тайинлаган. Уни Сиз бошқа шахсларга берманг. Препарат уларга зиён etkазиши мумкин, ҳаттоки уларнинг касаллик белгилари Сизники билан ўхшаш бўлса ҳам.



Препаратнинг савдо номи: ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА
Тъясир этувчи модда (ХПН): флуконазол

Дори шакли: қаттиқ капсулалар

Търкйби:

Ҳар бир капсулада куйидагиларни савлади:

флуконазол: флуконазол 100 мг ва 150 мг;

ёрдамчи моддалар: сутли қанча, микрокристалл целлюлоза, мағний стеарати, картошка крахмали, натрий крахмал глюкати.

Тъясирби: тиник бўлмаган, қаттиқ, № 2 ўлчамли, оқ желатин капсулалар.

Қапсула ىцадаги – оқ ёи дەرли оқ рангли кукун.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Замбуруғларга қарши воситалар.

АТХ коди: J02AC01

Фармокологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Флуконазол, триазол замбуруғларга қарши восита бўлиб, замбуруғларнинг хужайраларда стероллар синтезини кучли селектив ингибитори ҳисобланади.

Флуконазол *in vitro* шароитида ва клиник инфецияларда куйидаги микроорганизмларнинг кўпчилигига нисбатан фаолият кўрсатади: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (кўпчилик штаммлари ўртача сезгир), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Куйидаги микроорганизмларга *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae* нисбатан флуконазолнинг *in vitro* фаолиги кўрсатилган, лекин бунинг клиник аҳамияти номаълум. Ича қабул қилинганда флуконазол хайвонлардаги замбуруғли инфецияларнинг турли моделларида фаоллик намоян қилади. Препаратнинг опортунистик микозларда фаолиги намойиш қилинган, шу жумладан *Candida spp.* (шу жумладан *микунитети* сусайган хайвонлардаги ёйлангандидоз), *Cryptococcus neoformans* (шу жумладан бош мия ёки *криптококк* сусайган *Typhlosporium* зарар чакирган). Шунингдек хайвонларда эндемик микозлар моделларида, шу жумладан иммунитетни нормал ва сусайган хайвонларда *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (шу жумладан бош суюги ички инфециялари) ва *Histoplasma capsulatum* чакирган инфецияларда флуконазолнинг фаолиги аниқланган.

Флуконазол цитохром P450 га боғлиқ бўлган замбуруғ ферментларига нисбатан юқори специфликка эга. Суткада 50 мг флуконазол билан 28 кунгача бўлган вақт давомидаги даволаш, эркакларда қон плазмасида тестостероннинг концентрациясини янада яшилдириш стероидларнинг концентрациясига таъсир қилмайди. Флуконазол соғлом кўнглили эркакларда суткада 200-400 мг дозаларда эндоген стероидларнинг даражасига ва адренокортикотроп гормон (АКТГ) рағбатлантирилишига уларнинг реакциясига клиник аҳамиятга таъсир кўрсатмайди.

Флуконазолга резистентлиги ривожланиши механизми

Флуконазолга резистентлик куйидаги ҳолларда ривожланиши мумкин: флуконазол учун нишон бўлган ферментнинг (напостерил 14-д-метилаза) сивдат ва микдорий ўзгариши, нишонга флуконазони еттишини қамайиши ёки бу механизмнинг комбинацияси.

Флуконазолнинг антифунгал механизми препаратни замбуруғ хужайрасидан фаол чиқарилишида (сўрғанди) таъсир кўрсатишига туддаги таъсиротларнинг таъсирлиги оқибатида флуконазолни хужайра ички бўлиминда фаол қилганидан иборат. Бундан ташувиқларга МDR, генлари (кўрсатиш доирларга чадимли) томонидан кодланувчи нисбатан асосий ўртақшас модда ва CDR генлари (*Candida* замбуруғларини азолити супермикотиларга резистентлик генлари) томонидан кодланувчи ташувиқларнинг АТФни боғловчи касасеталарининг антирритилари иради.

MDR генларининг гиперэкспрессияси флуконазолга нисбатан резистентликка олиб келади, шу кўнглин ўзнда CDR генларининг гиперэкспрессияси турли азолларга нисбатан резистентликка олиб келиши мумкин.

Safinazole glabrata ва резистентлик олдата CDR генини гиперэкспрессияси билан боғлиқ бўлиб, бу кўнглин азолларга нисбатан резистентликка олиб келади. Минимал ингибиция қилувчи концентрация (МИК) оралик (16-32 мкг/мл) сифатида белгиланган штаммлар учун, флуконазолнинг максимал дозаларини қўллаш тавсия этилади. *Candida krusei* ни флуконазолга нисбатан резистент сифатида қараш керак. Резистентлик механизми флуконазолнинг ингибиция қилувчи таъсирига фермент-нишоннинг пасайган сезгирлиги билан боғлиқ.

Фармакокинетикаси

Флуконазолнинг фармакокинетикаси вена ичга юборилганда ва ичга қабул қилинганга ўхшаш. Ичга қабул қилинганда кейин флуконазол яхши сўрилади, унинг қон плазмасидаги концентрацияси (ва умумий биохимияли) вена ичга юборилгандаги шудай кўрсаткичдан 90% юқори. Бир вақтда овақт қабул қилиши (флуконазолни сўриштириши таъсир қилганидан) қон плазмасидаги концентрацияси дозага пропорционал ва максимумига (C_{max}) флуконазол оқ қоринга қабул қилингандан кейини 0,5-1,5 соат ўтири эришилади, ярим чиқарилиш даври эса, тахминан 30 соатни ташкил қилади.

90% ли мувозанат концентрациясига даволаш бошлангандан кейинга 4-5-чи кунлар эришилади (препаратни суткада бир марта кўп мартабача қабул қилинганда). Капсула қабул қилинганда флуконазолнинг сўлқандаги максимал концентрациясига 4 со

Одатдаги суткалик дозадан икки марта юқори зарб дозани юбориш (1-ичи кун), 2-чи кун 90% ли мувозанат концентрациясига эришиш имконини беради. Тақсимланиш хами организмдаги сувнинг умумий микдорига янқилади. Плазма оқсиллари билан боғлиғишилик (11-12% ни ташкил этади). Флуконазолнинг организмга яшилдириш хами суюқликка яхши иради. Флуконазолнинг сўлқ ва белгиланган концентрацияси унинг қон плазмасидаги концентрациясига ўхшаш. Замбуруғни менигитни бўлган беморларда флуконазолнинг орқа мия суюқлигидаги концентрацияси қон плазмасидаги унинг концентрациясидан тахминан 80% ни ташкил қилади. Терининг муғуз қаватида, эпидермисда, дермада ва тер суюқлигига юқори концентрацияларга эришилди, улар зардобдагиларни юқори бўлади. Флуконазол терининг шох қаваатида тўпланади. Суткада бир марта 50 мг доза қабул қилинганда флуконазолнинг концентрацияси 12 кун ўтган 73 мкг/л ни, даволаш тўхтаганидан кейин 7 кун ўтган эса - фақат 1,8 мкг/л ни ташкил қилади. Ҳафтада бир марта 150 мг дозадан кейин қон плазмасидаги флуконазолнинг концентрацияси шох қаваатда 7-ичи кун 23,4 мкг/л ни, иккинчи доза қабул қилингандан кейин 7-кун ўтган эса - 7,1 мкг/л ни ташкил қилади. Ҳафтада бир марта 150 мг дозада 4 ой қўлданган кейин тирноқларда флуконазолнинг концентрацияси соғлом тирноқларда 4,05 мкг/л ва шикастланган тирноқларда 1,8 мкг/л ни ташкил қилади; даволаш аяқлангандан кейин 6 ой ўтган, флуконазол тирноқларда олдингидек аяқланади.

Метаболизм ва чиқариб юборилиши

Препарат асосан буйраклар орқали чиқарилади; юборилган дозанинг тахминан 80% ўзармаган ҳолда сийдикда аяқланади. Флуконазолнинг клиренси креатинин клиренсига пропорционал. Қонда айланиб юрвчи метаболитлари аниқланмаган.

Қон плазмасидан узоқ муддатли ярим чиқарилиш даври флуконазони кин кандидозида бир марта ва бошқа кўрсатмаларда суткада бир марта ёки ҳафтада бир марта қабул қилиши имконини беради.

Болалардаги фармакокинетикаси

Болаларда фармакокинетик параметрларнинг куйидаги қимматлари олинган.

Еш	Доза	Ярим чиқарилиш даври (соат)	“Концентрация вақт” эгри чизиги ости майдони (AUC) (мкг/с/мл)
9 ойлик - 13 ёш	Бир марта - ичга 2 мкг/л	25,0	94,7
9 ойлик - 13 ёш	Бир марта - ичга 8 мкг/л	19,5	362,5
Уртача 7 ёш	Бир марта - ичга 3 мкг/л	15,5	41,6

Кекса беморлардаги фармакокинетикаси

65 ёш ва ундан ошган кекса беморларда флуконазол ичга 50 мг дозада бир марта қўлланганда, улардан айримлари бир вақтда диуретиклари қабул қилганлар, C_{max} га қабул қилингандан кейин 1,3 соат ўтган эришилган ва 1,54 мкг/мл ни, AUC нинг ўртача қиймати эса 746±420,3 мкг/л бўлиб, ярим чиқарилиши ва ўртача даври эса - 46,2 соатни ташкил қилган. Бу фармококинетик параметрларнинг қийматлари ёш беморлардагига қараганда юқори, бу эҳтимол, кекса ёшлар учун характерли бўлган фармакиятини пасайиши билан боғлиқдир. Диуретиклари қабул қилиш вақтида флуконазол ва C_{max} ни яқин ўзгаришларини чакирмаган.

Креатинин клиренси (минутга 74 мл), ўзармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқарилаётган флуконазолнинг фоизи (0-24 соат, 22%) ва флуконазолнинг буйрак клиренси (минутга 0,124 мкг/л) кекса беморларда ёшлар билан солиштирганда паст бўлиб.

Кўнглимиши

- криптококк, шу жумладан криптококки менигит ва бошқа соҳаларда joyлашган инфециялар (масалан, ўпка, тери), шу жумладан нормал иммун жавоби бўлмаган беморларда, ОИТС ли беморларда, аъзолар кўчириб қўрилган рецидивларда ва иммун танқислигининг бошқа шакллари бўлган беморларда инфециялар; ОИТС бўлган беморларда криптококкозинг қайталанishiларини олдини олиш мақсидида тўттиб турувчи даволаш;

- ёйлангандидоз, шу жумладан кандидемия, диссеминацияланган кандидоз ва қорин пардаси, эндокард, энкар, нафес ва сийдик йўлларидаги инфециялари каби инаваз кандидоз инфециясининг бошқа шакллари, шу жумладан жондор даволаш бўлимларида бўлган, цитотоксик ёки иммуносупрессив воситалар қабул қилаётган, шунингдек кандидознинг ривожланишига мойиллигининг бошқа омиллари бўлган беморлардаги инфециялар;

- шилпик қаватларининг кандидозси, шу жумладан оғиз бўшлиғи ва томоқ, қизилўнғач шилпик қавати кандидози, нониваз бронх-ўпка инфециялари, кандидити, тери-шилпик қавати ва оғиз бўшлиғининг сунрукли атрофик кандидозси (тиш протезларини таъши билан боғлиқ бўлиши), шу жумладан иммун фаолияти нормал ва сусайган беморларда; ОИТС ли беморларда сифректанли кандидознинг қайталанishiни олдини олиш;

- генитал кандидоз; ўтир ёки қайталанувчи вагинал кандидоз; кин кандидоз қайталанishiлари тез-тезликни қамайтириш мақсидидаги олдини олиш; кандидозли баланит;

- цитотоксик химиотерапия ёки нур билан даволаш натижасида бундай инфецияларга мойил бўлган хавфли ўсмарли бўлган беморларда замбуруғли инфецияларини олдини олиш;

- тери микозлари, шу жумладан оёқ панжалари, тана, чов соҳаси микозлари, кепакланувчи темиртки, ономикоз ва вагинал арифидозлар;

- иммунитетни нормал бўлган беморлардаги чуқур эндемик микозлар, кождидиондомкоз, паракондидиондомкоз, спорокрихоз ва истоплазмозда қўлланилади.

Тургу қўллаш ҳақида маълумот

Қўллаш усули ва дозалари

Кўр доим ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА ни Сизнинг дavoлотиш шифокорингиз тавсияларига аниқ тўғри амал қилиш ҳолда қўлингиз. Авар Сиз нимаданбўр иқиланганингиз, ўзингизнига шифокорингиз ёки фармацевтингиздан сўрагн.

Ичга қабул қилиш

Даволашни оқиш ва бошқа лаборатор текширишларининг натижалари олингунча бошлаш мумкин. Лекин бу текширишларнинг натижалари маълум бўлганда замбуруғларга қарши даволашни мувофиқ тарзда ўзгариши керак. Беморни препаратни вена ичга юборишдан оғиз орқали қабул қилишига ўтказишда ёки ақсична, суткалик дозани ўзгариштири талаб этилмайди.

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратини суткалик дозаси замбуруғли инфециянинг характерни ва оғирлигига боғлиқ. Бундан ташувиқларга нисбатан флуконазолни қабул қилиш вақти ва дозаси таъсир кўрсатишига боғлиқ. Критикокки инфецияларини даволаш давомидаги клиник ва миколог самара бўлишига боғлиқ критикокки менигитида даволаш олдата энг камида 6-8 ҳафта давом этирилади. ОИТС бўлган беморлардаги критикокки менигитини қайталанishiни олдини олиш учун, бирпачми даволашнинг тўлиқ курси аяқлангандан кейини ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препарати билан суткада 200 мг дозада даволашни жуда узоқ муддат давом этириши мумкин.

2. Кандидемияда, диссеминацияланган кандидозда ва бошқа инавази кандидозли инфецияларда доза олдата биринчи кун 50 мг ни, сўнгра суткада 400 мг дозада давом этирилади. Критикокки инфецияларини даволаш давомидаги клиник ва миколог самара бўлишига боғлиқ критикокки менигитида даволаш олдата энг камида 6-8 ҳафта давом этирилади. ОИТС бўлган беморлардаги критикокки менигитини қайталанishiни олдини олиш учун, бирпачми даволашнинг тўлиқ курси аяқлангандан кейини ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препарати билан суткада 200 мг дозада даволашни жуда узоқ муддат давом этириши мумкин.

3. Орорфрингеал кандидозда препарат олдата 5-100 мг дан суткада бир марта 7-14 кун давомида қўлланади. Зарури бўлганда, иммун фаолияти юқол сусайган беморларда даволаш узоқроқ вақт давом этирилиши мумкин. Тиш протезларини таъши билан боғлиқ бўлган оғиз бўшлиғининг атрофик кандидозда препарат олдата 50 мг дозада суткада бир марта 14 кун давомида, протезга ишлов бериш учун маҳаллий антисептик воситалар билан бирга қўлланади.

Шилпик қаватларининг бошқа кандидозли инфецияларига (генитал кандидоздан ташқари, қуйиға қаран), масалан, вагинал кандидоз, нониваз бронх-ўпка инфециялари, кандидити, тери ва шилпик қаватларининг кандидозида ва х.к., самарали доза олдата суткада 50-100 мг ни ташкил қилади, даволаш давомидаги 14-30 кунни ташкил этади.

ОИТС бўлган беморларда орорфрингеал кандидозни қайталанishiларини олдини олиш учун флуконазол билан вагинали даволашнинг тўлиқ курси аяқлангандан кейин, ҳафтада бир марта 150 мг дан қўллаш мумкин.

4. Вагинал кандидозда флуконазол ичга бир марта 150 мг дозада қўлланади.

Вагинал кандидознинг қайталанishiлари сонини қамайтириш учун ҳафтада бир марта 150 мг дозада қўллаш мумкин. Қайталанishi ҳолати даврли даволаш давомидаги шудай равишда белгиланади, ва, одатда, 6 ойни ташкил қилади. 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва 60 ёшдан ошган беморларда бир марталик дозани шифокорнинг кўрсатмасисиз қўллаш тавсия этилмайди.

Candida spp. томонидан чакирланг баландида флуконазол 150 мг дозада бир марта қўлланади.

5. Хавфли ўсмарли бўлган беморларда кандидозни олдини олиш учун флуконазолнинг тавсия этилган дозаси замбуруғли инфецияни ривожланиши хавф даражасига қараб, суткада бир марта 50-400 мг ни ташкил қилади. Ёйлангандидоз билан беморларда даволаш давомида флуконазолнинг тавсия этилган дозаси 400 мг ни ташкил қилади. Флуконазол кўтилаётган нейтропенияни ривожланишига нисбатан бир неча кун қўллашда ва нейтрофиллар сонини 1000 мм³ кўпроқка ошгандан кейин, даволаш яни 7 кун давом этирилади.

6. Дери инфецияларида, шу жумладан оёқ панжалари, сийлик, тери, чов соҳаси микозлари ва кандидоз инфецияларда, тавсия этилган доза ҳафтада бир марта 150 мг ёки суткада бир марта 50 мг ни ташкил қилади. Даволаш давомидаги олдата 2-4 ҳафтани ташкил қилади, лекин оёқ панжаси микозларида давомироқ (6 ҳафтагача) даволаш талаб қилиши мумкин.

Кепаксимом темирткида тавсия этиладиган доза 300 мг ни ташкил қилади, ҳафтада бир марта 2 ҳафта давомида; айрим беморларга ҳафтада 300 мг тавсия учинчи доза талаб қилиши, шу вақтингиз ўзнда айрим беморлар учун бир марта 300-400 мг қабул қилиш етарли бўлади. Даволашнинг мукобил схемаси препаратни 2-4 ҳафта давомида 50 мг дан суткада бир марта қўллаш ҳисобланади.

Ономикозда тавсия этиладиган доза ҳафтада бир марта 150 мг ни ташкил қилади. Даволашни инфецияланган тирноқ алмаштириш инфецияларига тирноқларни 200-400 мг дозада давом этирилади.

7. Чуқур эндемик микозларда препаратни суткада 200-400 мг дозада қўллаш талаб этилиши мумкин. Даволаш 2 йилгача давом этиши мумкин. Даволаш давомидаги шакли равишда белгиланади; уноқ касаллиқдомидакоз 11-24 ойни, паракондидиондомкоз 2-17 ойни, спорокрихозда 1-16 ойни ва истоплазмозда 3-17 ойни ташкил қилади.

Болалардаги ўхшаш инфецияларда дозани қабул, даволаш давомидаги клиник ва миколог самарга боғлиқ. Катталар учун препаратни суткалик дозаси катталар учун шудайдан ошмасиғи керак. Флуконазол кунлига суткада бир марта қўлланади.

Шилпик қаватлар кандидозида ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 3 мкг/л. Биринчи кун мувозанат концентрациясига тезроқ эришиш мақсидида 6 мкг/л зарб дозани қўллаш мумкин.

Ейилган кандидоз ва критикокки инфецияни даволаш учун касаллигининг оғирлигига қараб, тавсия этиладиган доза суткада 2-12 мкг/л ни ташкил қилади.

ОИТС бўлган бемор болаларда критикокки менигитини қайталанishiни сусайтириш учун ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 6 мкг/л ни ташкил қилади.

Инфецияни ривожланиш хавфи цитотоксик химиотерапия ёки нурли даволаш натижасида ривожлангаётган нейтропения билан боғлиқ бўлиши. Иммуитетни сусайган беморларда замбуруғли инфецияларини олдини олиш учун, препарат индукцияланган нейтропениянинг яқолиғини ва сақланиш давомидаги клиник вақтида 3-12 мкг/л дан қўллаш (катталар учун дозага қаранг; буйрак етчимовчилиги бўлган болалар учун - буйрак етчимовчилиги бўлган беморлар учун дозага қаран).

ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА препаратни капсулалар кўринишидаги дори шаклини болаларда тўғри ишлатишнинг иложи бўлмаганда, эквивалент дозаларда препаратни бошқа дори шакллариға алмаштириш имкониятини кўриш керак (иьча қабул қилиш учун сўнги сўлашга таяйирлаш учун кукун ёки вена ичга юбориш учун эритма).

Кекса одамларнинг кўнглимиши

Буйрак етчимовчилиги бўлмаганда флуконазол олдатаги дозада қўлланади. Буйрак етчимовчилиги бўлган беморларда (креатинин клиренси ≤50 мл/мин) препаратни дозага, куйдага таърифлангандек тузатиш киритилад.

Буйрак етчимовчилиги бўлган беморларга қўлланиши

Бир марта қабул қилишда дозаси тузатиш талаб этилмайди. Буйрак фаолиятини бузилиши бўлган беморларда (шу жумладан болаларда) препарат кўп марта қўлланишда дастлаб 50 мг дан 400 мг гача бўлиган зарб дозани юбориш керак, шундан кейин суткалик доза (кўрсатмаларга қараб) куйидаги жадалва 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 диализинг ҳар бир сеансидан кейин тавсия этилган дозанинг 100% ни олишлари керак. Диализ қилинадиган кун, беморлар препаратни қамайитрилган (креатинин клиренсига қараб) дозасини олишлари керак.

Ноғужа таъсирлари

Қар кандай дори воситасига ҳам, ФЛУКОНАЗОЛ-НИКА ҳам, ҳар бир истеъмолчида кузатишмасида, ноғужа таъсирлар чакирлиши мумкин.

Препарат олдата жуда яхши ўзлаштирилади.

Бъаъ ҳолларда куйидаги ноғужа таъсирлар бўлиши мумкин:

Асаб тизими дисфункцияси: бош ағриши, бош айланиши, тиришишлар, таъмини ўзгариши, парестезия, уюксизлик, уюқчанлик, тремор.

Овқат хазм қилиш тизими томонидан: қоринда оғриқ, диарея, метеоризм, кўнгли айниши, диспепсия, қусиш, оғиз бўшлиғи шилпик қавагини қуриши.

Кўнглимиши: гипотензия; гепатотоксиклик, айрим ҳолларда ўлим билан аяқланувчи билурибули микондентрацияси, зардоб трансаминазлари (аланинамнотрансфераза (АЛТ) ва аспаратаминотрансфераза (АСТ)), ишқорли фосфатаза фаолигини ошиши, жигар фаолиятини бузилиши, гепатит, гепатотоксикопялар некроз, саркилик, холестераз, гепатопельюлар шикастланиш.

Тирн қопламалари томонидан: тошма, алоpecia, терининг эфеблият ташкастланиши, шу жумладан Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз, ўтир ёйланг экземазот пустулез, кўп терлаш, дори таъсирида тошма.

Кўн қўнглимиши ва лимфатик тизими томонидан: лейкопения, шу жумладан нейтропения, агранулоцитоз ва тромбоцитопения.

Иммун тизими томондан: анафилаксия (шу жумладан ангионевротик шок, юзи шиши, эшакеми, қичиши).

Юрак-қўн томир тизими томонидан: ОКД да QT интервалини узайтиши ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Модделлар алмишуви томонидан: қон плазмасида холестерин ва триглицеридларнинг концентрациясини ошиши, гипокаль