ФЛУАСК

Замбуруғга қарши восита

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА

«ТАСДИҚЛАНГАН»
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг "Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази" ДУК

Мазкур йўриқномани дорини қабул қилишни бошлашдан олдин диққат билан ўқиб чиқишингизни илтимос қиламиз. Унда Сиз учун муҳим маълумотлар мавжуд. Қўллаш бўйича маълумотни сақловчи ушбу йўриқномани сақлаб қўйинг, чунки кейинчалик Сизда уни яна бир бор ўқиб чиқишга зарурат туғилиши мумкин. Илтимос, хар қандай қўшимча маълумот ёки маслахатни олиш учун шифокорингизга ёки фармацевтингизга мурожаат қилинг. Сизнинг шифокорингиз ушбу дори воситасини шахсан Сизга тайинлаган. Уни Сиз бошқа шахсларга бериб юборманг. Препарат ҳаттоки уларнинг касаллик симптомлари Сизники билан ўхшаш бўлса ҳам уларга зиён етказиши мумкин.

Препаратнинг савдо номи: Флуаск
Таъсир этувчи модда (ХПН): флуконазол
Дори шакли: капсулалар
Таркиби:
битта капсула қуйидагиларни сақлайди:
- *фаол модда:* флуконазол - 50 мг, 100 мг, 150 мг;
- *ёрдамчи моддалар:* сутли қанд, микрокристалл целлюлоза, магний стеарати, картошка крахмали, натрий крахмал гликоляти.
Таърифи: тиниқ бўлмаган, №2-ўлчамли, қаттиқ, оқ желатинли капсулалар.
Капсула ичидагиси– оқ ёки деярли оқ рангли кукун.
Фармакотерапевтик гуруҳи: замбуруғларга қарши препаратлар
АТХ коди: J02AC01

Фармакологик хусусиятлари
Фармакодинамикаси
Флуконазол – триазолли замбуруғларга қарши восита бўлиб, замбуруғларнинг ҳужайраларида стероллар ишлаб чиқарилишининг кучли селектив ингибитори хисобланади.
Флуконазол *in vitro* шароитида ва клиник инфекцияларда қуйидаги микроорганизмларнинг кўпчилигига нисбатан фаоллик намойиш қилган: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (кўпчилик штаммари ўртача сезгир), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.
Қуйидаги микроорганизмлар: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitaniae* га нисбатан флуконазолнинг in vitro фаоллиги кўрсатилган, лекин бунинг клиник аҳамияти номаълум.
Ичга қабул қилинганда флуконазол ҳайвонлардаги замбуруғли инфекцияларнинг турли моделларида фаоллик намоён қилади. Препаратнинг оппортунистик микозларда фаоллиги намойиш қилинган, шу жумладан *Candida spp.*(шу жумладан иммунитети сусайган ҳайвонлардаги тарқоқ кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (шу жумладан бош мия ички инфекциялари), *Micosporum spp*. *Trychophyton spp.*лар чақирган.
Шунингдек ҳайвонларда эндемик микозлар моделларида, шу жумладан иммунитети нормал ва сусайган ҳайвонларда *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (шу жумладан бош суяги ички инфекциялари) ва *Histoplasma capsulatum* чақирган инфекцияларда флуконазолнинг фаоллиги аниқланган.
Флуконазол цитохром P450 га боғлиқ бўлган замбуруғ ферментларига нисбатан юқори спецификликка эга. Суткада 50 мг флуконазол билан 28 кунгача бўлган вақт давомидаги даволаш, эркакларда қон плазмасида тестостероннинг концентрацисига ёки тўғруқ ёшидаги аёлларда стероидларнинг концентрацисига таъсир қилмайди. Флуконазол соғлом кўнгилли эркакларда суткада 200-400 мг дозаларда эндоген стероидларнинг даражасига ва адренокортикотроп гормонни (АКТГ) рағбатлантирилишига уларнинг реакциясига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.
Флуконазолга резистентлик ривожланиш механизми
Флуконазолга резистентлик қуйидаги ҳолларда ривожланиши мумкин: флуконазол учун нишон бўлган ферментнинг (ланостерил 14-α-деметилаза) сифат ва миқдорий ўзгариши, нишонга флуконазолни етишини камайиши ёки бу механизмларнинг комбинацияси.
Фермент-нишонни кодловчи ERG11 генидаги нуқтали мутациялар, нишонни ўзгаришига ва азолларга яқинликнинг пасайишига олиб келади. ERG11 гени экспрессиясининг ошиши фермент-нишоннинг юқори концентрацияларини ишлаб чиқарилишига олиб келади, бу ҳужайрадаги ферментнинг ҳамма молекулаларини сусайтириш учун ҳужайра ички суюқлигида флуконазолнинг концентрациясини оширишга эҳтиёжини ҳосил қилади.
Резистентлик иккинчи аҳамияти механизми препаратларни замбуруғ ҳужайрасидан фаол чиқарилишида (эффлюксда) иштирок этувчи иккита турдаги транспортерларнинг фаоллашиши окибатида флуконазолни ҳужайра ички бўшлиғидан фаол чиқарилишидан иборат. Бундай ташувчиларга MDR генлари (кўп сонли дориларга чидамлилик) томонидан кодланувчи нисбатан асосий ўртакаш модда ва CDR генлари (*Candida* замбуруғларини азолли антимикотикларга резистентлик генлари) томонидан кодланувчи ташувчиларнинг АТФ ни боғловчи кассеталарининг супероилалари киради.
MDR генларининг гиперэкспрессияси флуконазолга нисбатан резистентликка олиб келади, шу вақтнинг ўзида CDR генларининг гиперэкспрессияси турли азолларга нисбатан резистентликка олиб келиши мумкин.
Candida glabrata га нисбатан резистентлик одатда CDR генини гиперэкспрессияси билан боғлиқ бўлиб, бу кўпчилик азолларга нисбатан резистентликка олиб келади. Минимал ингибиция қилувчи концентрация (МИК) оралиқ (16-32 мкг/мл) сифатида белгиланган штаммлар учун флуконазолнинг максимал дозаларини қўллаш тавсия этилади.
Candida krusei га флуконазолга нисбатан тургун замбуруғ сифатида қараш керак. Резистентлик механизми флуконазолнинг ингибиция қилувчи таъсирига фермент-нишоннинг пасайган сезгирлиги билан боғлиқ.
Фармакокинетикаси
Сўрилиши
Флуконазолнинг фармакокинетикаси вена ичига юборилганида ва ичга қабул қилинганида ўхшаш. Ичга қабул қилинганидан кейин флуконазол яхши сўрилади, унинг қон плазмасидаги концентрацияси (ва умумий биокираолиши) вена ичига юборилгандаги шундай кўрсаткичидан 90% юқори. Овқат билан биргаликда қабул қилиш флуконазолнинг сўрилишига таъсир қилмайди. Қон плазмасидаги концентрацияси дозага пропорционал ва максимумига (C_{max}) флуконазол оч қоринга қабул қилинганидан кейин 0,5-1,5 соат ўтгач эришилади, яримчиқарилиш даври эса, тахминан 30 соатни ташкил қилади.
Тақсимланиши
Тўқсон фоизли мувозанатли концентрациясига даволаш бошланганидан кейин 4-5-кунларда эришилади (препаратни суткада бир марта кўп маротаба қабул қилинганида). Капсула қабул қилинганда флуконазолнинг сўлақдаги максимал концентрациясига 4 соат ўтгач эришилади.
Одатдаги суткалик дозадан икки марта юқори зарбли дозани юбориш (1-куни), 2-куни 90% ли мувозанат концентрациясига эришиш имконини беради. Тақсимланиш хажми организмдаги сувнинг умумий миқдорига яқинлашади. Плазма оқсиллари билан боғланиши паст – 11-12% ни ташкил этади.
Флуконазол организмнинг ҳамма суюқликларига яхши киради. Флуконазолнинг сўлак ва балғамдаги концентрацияси унинг қон плазмасидаги концентрасияга ўхшаш. Замбуруғли менингити бўлган беморларда флуконазолнинг орқа мия суюқлигидаги концентрацияси қон плазмасидаги унинг концентрациясидан тахминан 80 фоизини ташкил қилади.
Терининг муғуз қаватида, эпидермисда, дермада ва тер суюқлигида юқори концентрацияларга эришилади, улар зардобдагидан юқори бўлади. Флуконазол терининг шох қаватида тўпланади. Суткада бир марта 50 мг доза қабул қилинганда флуконазолнинг концентрацияси 12 кун ўтгач 73 мкг/г ни, даволаш тўхтатилганидан кейин 7 кун ўтгач эса - фақат 5,8 мкг/г ни ташкил қилади. Ҳафтада бир марта 150 мг доза қўллганганида флуконазолнинг концентрацияси шох қаватда 7-куни 23,4 мкг/г ни, иккинчи доза қабул қилинганидан кейин 7 кун ўтгач эса - 7,1 мкг/г ни ташкил қилади.
Ҳафтада бир марта 150 мг дозада 4 ой қўллагандан кейин тирноқларда флуконазолнинг концентрацияси соғлом тирноқларда 4,05 мкг/г ва шикастланган тирноқларда 1,8 мкг/г ни ташкил қилади; даволаш якунланганидан кейин 6 ой ўтгач, флуконазол тирноқларда олдингидек аниқланади.
Метаболизм ва чиқарилиши
Препарат асосан буйрак орқали чиқарилади; юборилган дозанинг тахминан 80 фоизи ўзгармаган ҳолда сийдикда аниқланади. Флуконазолнинг клиренси креатинин клиренсига пропорционал. Қонда айланиб юрувчи метаболитлари аниқланмаган.
Қон плазмасидан узоқ муддатли яримчиқарилиш даври флуконазолни қин кандидозида бир марта ва бошқа кўрсатмаларда суткада бир марта ёки ҳафтада бир марта қабул қилиш имконини беради.
Болалардаги фармакокинетикаси
Болаларда фармакокинетик параметрларнинг қуйидаги қиймтлари олинган.

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

Кекса беморлардаги фармакокинетикаси
Флуконазол ичга 50 мг дозада 65 ёш ва ундан катта кекса беморларда бир марта қўлланганда, улардан айримлари бир вақтда диуретиклари қабул қилганлар, C_{max} га қабул қилингандан кейин 1,3 соат ўтгач эришилган ва 1,54 мкг/мл ни, AUC нинг ўртача қиймати – 76,4±20,3 мкг×соат/мл, яримчиқарилишнинг ўртача даври эса - 46,2 соатни ташкил қилган. Бу фармакокинетик кўрсаткичларнинг қийматлари ёш беморлардагига қараганда юқори, бу, эҳтимол, кекса ёшлилар учун хос бўлган буйрак функциясининг пасайиши билан боғлиқдир. Диуретиклари бир вақтда қабул қилиш AUC ва C_{max} ни яққол ўзгаришларини чақирмаган.
Креатинин клиренси (минутига 74 мл), ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилаётган флуконазолнинг фоизи (0-24 соат, 22%) ва флуконазолнинг буйрак клиренси (минутига 0,124 мл/кг) кекса беморларда ёшлар билан солиштирганда паст бўлган.

Қўлланилиши
- криптококкоз, шу жумладан криптококли менингит ва бошқа соҳаларда жойлашган инфекциялар (масалан, ўпка, тери), шу жумладан нормал иммун жавоби бўлган беморларда, ОИТС га чалинган беморларда, аъзолар кўчириб ўтказилган реципиентларда ва иммун танқислигининг бошқа шакллари мавжуд беморлардаги инфекциялар; ОИТС га чалинган беморларда криптококкознинг қайталанишларини олдини олиш мақсадида ушлаб турувчи даволаш;
- тарқоқ кандидоз, шу жумладан кандидемия, тарқалган кандидоз ва қорин пардаси, эндокард, кўз, нафас ва сийдик йўлларининг инфекциялари каби инвазив кандидоз инфекциясининг бошқа шакллари, шу жумладан жадал даволаш бўлимларида бўлган, цитотоксик ёки иммуносупрессив воситалар қабул қилаётган, шунингдек кандидознинг ривожланишига мойиллиги бошқа омиллари мавжуд беморлардаги инфекциялар;
- шиллиқ қаватларнинг кандидози, шу жумладан оғиз бўшлиғи ва томоқ, қизилўнгач шиллиқ қавати кандидози, ноинвазив бронх-ўпка инфекциялари, кандидурия, терининг шиллиқ қавати ва оғиз бўшлиғининг сурункали атрофик кандидози (тиш протезларини тақиш билан боғлиқ бўлган), шу жумладан иммун функцияси нормал ва сусайган беморларда; ОИТС га чалинган беморларда орофарингеал кандидознинг қайталанишини олдини олиш;
- генитал кандидоз; ўткир ёки қайталанувчи вагинал кандидоз; қин кандидози қайталанишлари учраш сонини камайтириш мақсадида олдини олиш; кандидозни баланит;
- цитотоксик кимёвий даволаш ёки нур билан даволаш натижасида бундай инфекцияларга мойил бўлган хавфли ўсмалари мавжуд беморларда замбуруғли инфекцияларни олдини олиш;
- тери микозлари, шу жумладан оёқ панжалари, тана, чов сохаси микозлари, кепакланувчи темиратки, онихомикоз ва терининг кандидозли инфекциялари;
- иммунитети нормал бўлган беморлардаги чуқур эндемик микозлар, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз ва гистоплазмозда қўлланилади.

Тўғри қўллаш ҳақида маълумот
Қўллаш усули ва дозалари
Ҳар доим Флуаскни Сизнинг даволовчи шифокорингиз тавсияларига аниқ қатъий амал қилган ҳолда қўлланг. Агар Сиз нимадандир иккиланганиз, ўзингизнинг шифокорингиз ёки фармацевтингиздан сўранг.
Ичга қабул қилиш учун. Капсулалар бутунлигича ютилади.
Даволашни экиш ва бошқа лаборатор текширишларнинг натижалари олингунча бошлаш мумкин. Лекин бу текширишларнинг натижалари маълум бўлганда замбуруғларга қарши даволашни мувофиқ тарзда ўзгартириш керак.
Беморни препаратни вена ичига юборишдан перорал қабул қилишга ўтказишда ёки аксинча, суткалик дозани ўзгартириш талаб этилмайди.
Флуаск препаратининг суткалик дозаси замбуруғли инфекциянинг хусусияти ва оғирлигига боғлиқ. Вагинал кандидозда кўпчилик ҳолларда препаратни бир марта қабул қилиш самарали. Препаратни такрорий қабул қилишни талаб қилувчи инфекцияларда, даволашни фаол замбуруғли инфекциянинг клиник ёки лаборатор белгилари йўқолгунича давом эттириш керак. ОИТС ва криптококкли менингити ёки қайталанувчи орофарингеал кандидози мавжуд беморларда инфекциянинг қайталанишларини олдини олиш учун одатда ушлаб турувчи даволашни ўтказиш керак.
Катталарда қўлланиши
1. Криптококкли менингит ва бошқа соҳаларда жойлашган криптококкли инфекцияларда биринчи куни одатда 400 мг қўлланади, сўнгра эса даволаш суткада бир марта 200-400 мг дозада давом эттирилади. Криптококкли инфекцияларни даволаш давомийлиги клиник ва микологик самара бўлишига боғлиқ; криптококкли менингитида даволаш одатда энг камида 6-8 ҳафта давом эттирилади. ОИТС чалинган беморлардаги криптококкли менингитнинг қайталанишини олдини олиш учун, бирламчи даволашнинг тўлиқ курси якунланганидан кейин Флуаск препарати бир суткада 200 мг дозада даволашни жуда узоқ муддат давом эттириш мумкин.
2. Кандидемияда, тарқалган кандидоза ва бошқа инвазив кандидозли инфекцияларда доза одатда биринчи куни 400 мг ни, сўнгра суткада 200 мг данни ташкил қилади. Клиник самаранинг яққоллигига қараб, доза суткада 400 мг гача оширилиш мумкин. Даволаш давомийлиги клиник самарадорликка боғлиқ.
3. Орофарингеал кандидозда препарат одатда 5-100 мг дан суткада бир марта 7-14 кун давомида қўлланади. Зарурати бўланда, иммун функцияси яққол сусайган беморларда даволаш узоқроқ вақт давом эттирилиши мумкин. Тиш протезларини тақиш билан боғлиқ бўлган оғиз бўшлиғининг атофик кандидозида препарат одатда 50 мг дозада суткада бир марта 14 кун давомида, протезга ишлов бериш учун махсулий антисептик воситалар билан бирга қўлланади.
Шиллиқ қаватларнинг бошқа кандидози инфекцияларида (генитал кандидоздан ташқари, қийига қаранг), масалан, эзофагитда, ноинвазив бронх-ўпка инфекцияларида, кандидурияда, тери ва шиллиқ қаватларнинг кандидозида ва х.к., самарали доза одатда суткада 50-100 мг ни ташкил қилади, даволаш давомийлиги 14-30 кунга тенг бўлади.
ОИТС га чалинган беморларда орофарингеал кандидози қайталанишларини олдини олиш учун флуконазол билан бирламчи даволашнинг тўлиқ курси якунланганидан кейин, ҳафтада бир марта 150 мг дан қўллаш мумкин.
4. Вагинал кандидозда флуконазол ичга бир марта 150 мг дозада қўлланади.
Вагинал кандидознинг қайталанишлари сонини камайириш учун ҳафтада бир марта 150 мг дозада қўллаш мумкин. Қайталанишга қарши даволаш давомийлиги шахсий равишда белгиланади, ва, одатда, 6 ойни ташкил қилади. Уч ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва 60 ёшдан катта беморларда бир марталик дозани шифокорнинг кўрсатмасисиз қўллаш тавсия этилмайди.
Candida spp. томонидан чақирилган баланитда флуконазол 150 мг дозада бир марта қўлланади.
5. Хавфли ўсмалари мавжуд беморларда кандидозни олдини олиш учун флуконазолнинг тавсия этилган дозаси замбуруғли инфекцияни ривожланиши хавф даражасига қараб, суткада бир марта 50-400 мг ни ташкил қилади. Тарқоқ инфекциянинг юқори хавфи мавжуд, масалан, яққол ёки узоқ вақт сақланаётган нейтропениси бўлган беморлар учун тавсия этилган доза суткада бир марта 400 мг ни ташкил қилади. Флуконазол қўлланаётган нейтропениясини ривожланишигача бир неча кун қўлланади ва нейтрофиллар сони 1000 мм^3 кўпроққа ошгандан кейин, даволаш яни 7 кун давом эттирилади.
6. Тери инфекцияларида, шу жумладан оёқ панжалари, силлиқ тери, чов соҳаси микозлари ва кандидозли инфекцияларда, тавсия этиладиган доза ҳафтада бир марта 150 мг ёки суткада бир марта 50 мг ни ташкил қилади. Даволаш давомийлиги одатда 2-4 ҳафтани ташкил қилади, лекин оёқ панжаси микозларида давомлироқ (6 ҳафтагача) даволаш талаб қилиниши мумкин.
Кепаксимон темиратким тавсия этиладиган доза 300 мг ни ташкил қилади, ҳафтада бир марта 2 ҳафта давомида; айрим беморларга ҳафтада 300 мг бўлган учинчи доза талаб қилинади, шу вақтнинг ўзида айрим беморлар учун бир марта 300-400 мг қабул қилиш етарли бўлади. Даволашнинг муқобил чизмаси препаратни 2-4 ҳафта давомида 50 мг дан суткада бир марта қўллаш хисобланади.
Онихомикозда тавсия этиладиган доза ҳафтада бир марта 150 мг ни ташкил қилади. Даволашни инфекцияланган тирноқ алмашгунича (инфекцияланмаган тирноқ ўсиб чиққунича) давом эттириш керак. Қўллар ва оёқларда тирноқларни қайта ўсиб чиқиши учун одатда мувофиқ равишда 3-6 ой ва 6-12 ой талаб этилади. Лекин ўсиш тезлиги турли одамларда, шунингдек ёшга қараб кенг чегараларда ўзгариши мумкин.
7. Чуқур эндемик микозларда препаратни суткада 200-400 мг дозада қўллаш талаб этилиши мумкин. Даволаш 2 йилгача давом этиши мумкин. Даволаш давомийлиги шахсий равишда белгиланади; у кокцидиоидомикозда 11-24 ойни, паракоксидиоидомикозда 2-17 ойни, споротрихозда 1-16 ойни ва гистоплазмозда 3-17 ойни ташкил қилади.
Болаларда қўлланиши
Катталардаги ўхшаш инфекцияларда бўлгани каби, даволаш давомийлиги клиник ва микологик самарага боғлиқ. Болалар учун препаратнинг суткалик дозаси катталар учун шундайдан ошмаслиги керак. Флуконазол хар куни суткада бир марта қўлланади.
Шиллиқ қаватлар кандидозида Флуаск препаратининг тавсия этиладиган дозаси суткада 3 мг/кг ни ташкил қилади. Биринчи куни мувозанатли концентрациясига тезроқ эришиш мақсадида 6 мг/кг га тенг зарбли дозани қўллаш мумкин.
Тарқоқ кандидоз ва криптококкли инфекцияни даволаш учун касалликнинг оғирлигига қараб, тавсия этиладиган доза суткада 6-12 мг/кг ни ташкил қилади.
ОИТС га чалинган бемор болаларда криптококкли менингит қайталанишини сусайтириш учун Флуаск препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 6 мг/кг ни ташкил қилади.
Инфекциянинг ривожланиш хавфи цитотоксик кимёвий даволаш ёки нурли даволаш натижасида ривожланаётган нейтропения билан боғлиқ бўлган. Иммунитети сусайган беморларда замбуруғли инфекцияларни олдини олиш учун, препарат индукцияланган нейтропениянинг яққоллиги ва сақланиш давомийлигига қараб, суткада 3-12 мг/кг дан қўлланади (катталар учун доза қараланг); буйрак етишмовчилиги мавжуд болалар учун - буйрак етишмовчилиги мавжуд беморлар учун дозага қаралсин).
Флуаск препаратини капсулалар кўринишидаги дори шаклини болаларда тўғри қўллашнинг иложиси бўлмаганида эквивалент дозаларда препаратнинг бошқа дори шаклларига алмаштириш имкониятини кўриб чиқиш керак (ичга қабул қилиш учун суспензия тайёрлаш учун кукун ёки вена ичига юбориш учун эритма).
Кекса беморларда қўлланиши
Буйрак етишмовчилиги белгилари бўлмаганда флуконазол одатдаги дозада қўлланади. Буйрак етишмовчилиги мавжуд беморларда (креатинин клиренси ≤50 мл/дақ) препаратнинг дозасига, қуйида таърифланганидек, тузатиш киритилади.
Буйрак етишмовчилиги мавжуд беморларда қўлланиши
Бир марта қабул қилишда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Буйрак функциясининг бузилиши мавжуд беморларларда (шу жумладан болаларда) препарат кўп марта қўлланганида дастлаб 50 мг дан 400 мг гача бўлган зарбли дозани юбориш керак, шундан кейин суткалик доза (кўрсатмаларга қараб) қуйидаги жадвалга мувофиқ белгиланади:

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

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

Ножўя таъсирлари
Ҳар қандай дори воситаси каби, Флуаск ҳам, ҳар бир истеъмолчида кузатилмасада, ножўя таъсирлар чақириши мумкин.
Препарат одатда жуда яхши ўзлаштирилади.
Баъзи ҳолларда қуйидаги ножўя таъсирлар бўлиши мумкин:
- *нерв тизими томонидан:* бош оғриғи, бош айланиши, тиришишлар, таъм сезишнинг ўзгариши, парестезия, уйқусизлик, уйқучанлик, тремор;
- *овқат ҳазм қилиш тизими томонидан:* қоринда оғриқ, диарея, метеоризм, кўнгил айниши, диспепсия, қусиш, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг қуриши;
- *гепатобилиар тизим томонидан:* гепатотоксиклик, айрим ҳолларда ўлим билан якунланувчи; билирубин концентрациясининг ошиши, зардоб трансаминазалари (аланинаминотрансфераза /АлАТ/ ва аспартатаминотрансфераза /АСТ/), ишқорий фосфатаза фаоллигининг ошиши, жигар функциясининг бузилиши, гепатит, гепатоцеллюляр некроз, сариқлик, холестаз, гепатоцеллюляр шикастланиш;
- *тери қопламлари томонидан:* тошма, алопеция, терининг эксфолиатив шикастланишлари, шу жумладан Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз, ўткир тарқоқ экзематоз пустулёз, кўп терлаш, дори таъсирида тошма;
- *қон яратиш аъзолари ва лимфатик тизими томонидан:* лейкопения, шу жумладан нейтропения, агранулоцитоз ва тромбоцитопения;
- *иммун тизими томонидан:* анафилаксия (шу жумладан ангионевротик шиш, юзнинг шишиши, эшакеми, қичишиш);
- *юрак қон-томир тизими томонидан:* ЭКГ да QT оралиғининг узайиши ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаралсин).
- *моддалар алмашинуви томонидан:* қон плазмасида холестерин ва триглицеридларнинг концентрациясининг ошиши, гипокалиемия;
- *таянч-ҳаракат аппарати томонидан:* миалгия;
- *бошқалар:* кучсизлик, астения, кучли толиқиш, иситмалаш, вертиго кузатилиши мумкин.
Айрим беморларда, айниқса ОИТС ёки саратон каби жиддий касалликлари мавжуд бўлганларда флуконазол ва унга ўхшаш препаратлар билан даволашда қон, буйрак ва жигар кўрсаткичларини ўзгаришлари кузатилган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаралсин). Лекин бу ўзгаришларнинг клиник аҳамияти ва уларни даволаш билан боғлиқлиги аниқланмаган.
Агар Сизда ушбу йўриқномада таърифланмаган ҳар қандай бошқа ножўя таъсирлар қайд этилса, илтимос, Ўзингизнинг шифокорингиз, фармацевтингиз ёки ишлаб чиқарувчига хабар беринг.

Дори воситасини қўллашни бошлашдан олдин зарур бўлган маълумот
Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар
Флуаск қуйидаги ҳолатларда қўлланилмасин:
- флуконазолга, препаратнинг бошқа таркибий қисмларига ёки тузилиши бўйича флуконазолга ўхшаш азолли моддаларга юқори сезувчанлик;
- флуконазол суткада 400 мг ва кўпроқ дозада кўп марта қўллаш вақтида терфенадинни бир вақтда қабул қилиш ("Дориларнингўзаро таъсири" бўлимига қаралсин);
- цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид ва хинидин каби QT оралиғини оширувчи ва CYP3A4 изоферменти ёрдамида метаболизмга учрайдиган препаратлар билан бир вақтда қўллаш ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаралсин);
- глюкозани ўзлаштиролмаслик, лактаза етишмовчилиги ва глюкоза/галактоза сўрилишининг бузилиши;
- 3 ёшгача бўлган болалар (ушбу дори шакли учун) да қўллаш мумкин эмас.
Эҳтиёткорлик билан
- жигар функцияси кўрсаткичларининг бузилиши;
- буйраклар функциясининг бузилиши;
- юза жойлашган замбуруғли инфекция ва инвазив/тизимли замбуруғли инфекциялари мавжуд беморларда флуконазолни қўллаш фонида тошманинг пайдо бўлиши;
- терфенадин ва флуконазолни суткада 400 мг дан камроқ дозада бир вақтда қўллаш;
- кўп сонли хавф омиллари мавжуд беморлардаги потенциал проаритмик ҳолатлар да эхтиёткорлик билан қўлланилади (юракнинг органик касалликлари, электролит балансини бузилишлари ва бундай бузилишларни ривожланишига ёрдам берувчи ёндош даволаш).

Дориларнинг ўзаро таъсири
Агар Сиз бошқа дори воситаларини ичаётган бўлсангиз ёки бироз олдин ичган бўлсангиз, улар рецептсиз бериладиган бўлса ҳам, илтимос, Ўзингизнинг шифокорингиз ёки фармацевтингизга хабар беринг.
Флуконазолни 50 мг дозада бир марта ёки кўп марта қабул қилиш, феназон (Антипирин) нинг метаболизмига, улар бир вақтда қабул қилинганида, таъсир қилмайди.
Флуконазолни қуйидаги препаратлар билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас:
Цизаприд: флуконазол ва цизаприд бир вақтда қўлланганида юрак томонидан нохуш реакциялар, шу жумладан, "пируэт" туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмияси кузатилиши мумкин. Флуконазолни 200 мг дозада суткада 1 марта ва цизапридни 20 мг дозада суткада 4 марта қўллаш, цизаприднинг плазмадаги концентрациясини яққол ошишига ва ЭКГ да QT оралиғининг ошишига олиб келади. Цизаприд ва флуконазолни бир вақтда қабул қилиш мумкин эмас.
Терфенадин: азол гуруҳи замбуруғларга қарши воситалар ва терфенадин бир вақтда қўлланганда, QT оралиғининг ошиши натижасида жиддий аритмиялар пайдо бўлиши мумкин. Флуконазол суткада 200 мг дозада қабул қилинганда QT оралиғининг ошиши аниқланмаган, лекин, флуконазолни суткада 400 мг ва ундан юқори дозада қўллаш, қон плазмасида терфенадин концентрациясининг аҳамияти ошишини чақиради. Флуконазолни суткада 400 мг ва ундан юқори дозаларда терфенадин билан бир вақтда қабул қилиш мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаралсин). Суткада 400 мг дан камроқ дозалардаги флуконазол ва терфенадин билан бирга даволашни жиддий назорат остида ўтказиш керак.
Астемизол: флуконазолни астемизол ёки метаболизми цитохром P450 тизими томонидан амалга ошириладиган бошқа препаратлар билан бир вақтда қўллаш, бу воситаларнинг зардобдаги концентрацияларини ошиши билан бирга кечиши мумкин. Қон плазмасида астемизолнинг концентрациясини ошиши QT оралиғининг чўзилишига ва айрим ҳолларда "пируэт" туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмияси ривожланишига олиб келиши мумкин. Астемизол ва флуконазолни бир вақтда қўллаш мумкин эмас.
Пимозид: мувофиқ *in vitro* ёки *in vivo* тадқиқотлар ўтказилмаганлигига қарамай, флуконазол ва пимозидни бир вақтда қўллаш, пимозиднинг метаболизмини сусайишига олиб келиши мумкин. Ўз навбатида пимозиднинг плазмадаги концентрациясини ошиши QT оралиғининг узайиши ва айрим ҳолларда "пируэт" туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмиясининг ривожланишига олиб келиши мумкин. Пимозид ва флуконазолни бир вақтда қўллаш мумкин эмас.
Хинидин: мувофиқ *in vitro* ёки *in vivo* тадқиқотлар ўтказилмаганлигига қарамай, флуконазол ва хинидинни бир вақтда қўллаш ҳам хинидиннинг метаболизмини сусайишига олиб келиши мумкин. Хинидинни қўллаш QT оралиғининг узайиши ва айрим ҳолларда "пируэт" туридаги (torsade de pointes) тахисистолик қоринча аритмясини ривожланиши билан боғлиқ. Хинидин ва флуконазолни бир вақтда қўллаш мумкин эмас.
Эритромицин: флуконазол ва эритромицинни бир вақтда қўллаш потенциал кардиотоксикликни (QT оралиғининг узайиши) *torsade de pointes*) ривожланишига ва бунинг окибатида, тўсатдан юрак тўхтаб, ўлимга олиб келиши мумкин.
Қуйидаги препаратлар ва флуконазолни бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш ва, эҳтимол, дозага тузатиш киритиш керак.
Флуконазол таъсир этувчи препаратлар
Гидрохлортиазид: флуконазол билан гидрохлортиазидни бир вақтда кўп марта қўллаш, қон плазмасида флуконазолнинг концентрациясини 40% га ошишига олиб келади. Бу даражада ифодаланган самара бир вақтда диуретикларни қабул қилаётган беморларда флуконазолнинг дозалаш тартибини ўзгартириши талаб қилмайди, лекин шифокор буни ҳисобга олиши керак.
Рифампицин: флуконазол ва рифампицинни бир вақтда қўллаш, флуконазолнинг AUC ни 25% га пасайишига ва яримчиқарилиш даври давомийлигини 20% га пасайишига олиб келади. Бир вақтда рифампицин қабул қилаётган беморларда, флуконазолнинг дозасини ошириш мақсадга мувофиқлигини ҳисобга олиш керак.
Флуконазол таъсири остида бўладиган препаратлар:
Флуконазол цитохром P450 нинг CYP2C9 ва CYP2C19 изоферментининг кучли ингибитори ва CYP3A4 изоферментининг ўртача ингибитори хисобланади. Бундан ташқари, кейинчалик қуйида санаб ўтилган самаралардан ташқари, флуконазол билан бир вақтда қабул қилинганда CYP2C9, CYP2C19 ва CYP3A4 изоферментлари томонидан метаболизмга учрайдиган бошқа дори воситаларнинг қон плазмасидаги концентрациясининг ошиши хавфи бор. Шунинг учун, санаб ўтилган препаратлар бир вақтда қўлланганда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, бундай комбинацияларнинг зарурати туғилганида эса, беморлар синчковлик билан олиб бориладиган тиббий кузатув остида бўлишлари керак. Узоқ муддатли ярим чиқарилиш даври туфайли препарат бекор қилинганидан кейин 4-5 кун давомида флуконазолнинг ингибиция қилувчи самараси сақланиб қолишини ҳисобга олиш керак.
Алфентанил: алфентанилнинг клиренсини ва тақсимланиш ҳажмининг камайиши, яримчиқарилиш даврининг ошиши кузатилади. Эҳтимол, бу флуконазолни CYP3A4 изоферментини ингибиция қилиши билан боғлиқдир. Алфентанилнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин.
Амитриптилин, нортриптилин: самаранинг ошиши. Беш-нортриптилин ва/ёки S-амитриптилин концентрациясини, флуконазол билан мажмуавий даволашни бошида ва даволаш бошланганидан кейин бир ҳафта ўтгач ўлчаш мумкин. Зарурати бўланда амитриптилин/нортриптилиннинг дозасига тузатиш киритиш керак.
Амфотерицин В: сичконларда ўтказилган (шу жумладан, иммуносупрессияли сичконларда) тадқиқотларда қуйидаги натижалар аниқланган: *C. albicans* чақирган тизимли инфекцияда катта бўлмаган аддитив замбуруғларга қарши самара, *Cryptocjccus neoformans* чақирган бош суяги ички инфекцияда ўзаро таъсирнинг йўқлиги ва *A. fumigatus* чақирган тизимли инфекцияда антагонизм кузатилган. Ушбу натижаларнинг клиник аҳамияти номаълум.
Антикоагулянтлар: бошқа замбуруғларга қарши парепаратлар (азол ҳосилалари) каби флуконазол ҳам варфарин билан бир вақтда қўлланганда, протромбин вақтини оширади (12% га), шу туфайли қон кетиши (гематомалар, бурундан ва меъда-ичак йўлидан қон кетиши, гематория, мелена) ривожланиши мумкин. Кумарин антикоагулянтлари ва флуконазолни қабул қилаётган беморларда протромбин вақтини, даволаш даврида доимо ва бир вақтда қўлланганидан кейин 8 кун давомида назорат қилиш керак. Шунингдек варфарининг дозасига тузатиш киритиш мақсадга мувофиқлигини баҳолаш керак.
Азитромицин: флуконазол 800 мг бир марталик дозада ва азитромицин 1200 мг бир марталик дозада ичга бир вақтда қўлланганда, иккала препаратлар орасида яққол фармакокинетик ўзаро таъсир аниқланмаган.
Бензодиазепинлар (қисқа таъсирли): мидазолам

ФЛУАСК

Противогрибковое средство

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

«УТВЕРЖДЕНО»
ГУП "Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

Просим Вас внимательно прочесть данную инструкцию до того, как Вы начнете принимать лекарство. Она содержит важную для Вас информацию. Сохраните эту инструкцию с информацией по применению, так как позднее Вам может потребоваться прочитать её 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: Флуаск
Действующее вещество (МНН): флуконазол
Лекарственная форма: капсулы
Состав:
одна капсула содержит:
- *активное вещество:* флуконазол - 50 мг, 100 мг, 150 мг;
- *вспомогательные вещества:* сахар молочный, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, крахмал картофельный, натрия крахмала гликолят.
Описание: твердые желатиновые, непрозрачные, белые капсулы №2.
Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты
Код АТХ: J02AC01

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 следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.
Была показана активность флуконазола *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitaniae*.
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 внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.* и *Trychophyton spp.* Установлена также активность флуконазола на 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, зависимых 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 клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.
Механизмы развития резистентности к флуконазолу
Резистентность к флуконазолу может развиться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14-α-деметилазы), 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 азолам. 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 (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов *Candida* к азоловым антимикотикам).
Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.
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 (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.
Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.
Фармакокинетика
Всасывание
Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от таковых 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 ч после приема флуконазола на тощак, а период полувыведения составляет около 30 ч.
Распределение
Девяносто процентов 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.
Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает 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 жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте 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 роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. 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 - 7,1 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 неизмененном 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.
Фармакокинетика у детей
У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза	Период полувыведения, час	Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), мкг/ч/мл
9 мес– 13 лет	Однократно–внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7
9 мес– 13 лет	Однократно–внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Однократно–внутрь 3 мг/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, Cmax достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – 76,4±20,3 мкг×ч/мл, а средний 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, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом;
- генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в том числе, у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях 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, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, 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 орофарингеального 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;
- глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

Информация о правильном применении
Способ применения и дозы
Всегда применяйте Флуаск точно в соответствии с рекомендацией Вашего лечащего врача. Если Вы в чем-либо не уверены, спросите у Вашего врача или фармацевта.
Внутрь. Капсулы проглатывают 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 требуется.
Суточная доза препарата Флуаск 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 применяют 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 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 Флуаск 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 первый день, затем по 200 мг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта доза может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.
3. 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.
При других кандидозных инфекциях слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза, см. ниже), например, эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек и т.д., эффективная доза обычно составляет 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней.
Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии флуконазолом можно применять по 150 мг один раз в неделю.
4. 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.
При баланите, вызванном *Candida spp.*, флуконазол применяют однократно в дозе 150 мг внутрь.
5. Для профилактики кандидоза у больных со злокачественными опухолями рекомендуемая доза препарата Флуаск 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 сохраняющейся нейтропенией, 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 $мм^3$, лечение продолжают еще 7 дней.
6. 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).
При отрубевидном лишае 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.
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 требуется 3-6 мес и 6-12 мес соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.
7. При глубоких 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 кокцидиоидомикозе, 2-17 мес – при паракокцидиоидомикозе, 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 Флуаск составляет 3 мг/кг/сут. В первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.
Для лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.
Для подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом рекомендованная доза препарата Флуаск 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. дозу для взрослых; для детей с почечной недостаточностью - см. дозу для больных с почечной недостаточностью).
При невозможности правильного использования у детей лекарственной формы препарата Флуаск 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 больных
При отсутствии признаков почечной недостаточности флуконазол применяют в обычной дозе. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) дозу препарата корректируют, 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 ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) 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. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

Побочные действия
Как и любой лекарственный препарат, Флуаск может вызвать побочные реакции, хотя они проявляются не у каждого.
Переносимость препарата обычно очень хорошая. В отдельных случаях возможны следующие побочные реакции:
- *со стороны нервной системы:* 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 гепатобилиарной системы:* гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, повышение концентрации билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы /АлАТ/ и аспартатаминотрансферазы /АсАТ), щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение;
- *со стороны кожных покровов:* сыпь, алопеция, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, 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:* анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд);
- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsa de depointes) (см. раздел «Особые указания»);
- *со стороны обмена веществ:* повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия;
- *со стороны опорно-двигательного аппарата:* миалгия;
- *прочие:* слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.
У некоторых больных, особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.
Если у Вас отмечаются любые другие побочные реакции, не описанные в этой инструкции, пожалуйста, сообщите Вашему врачу, фармацевту или производителю.

Информация, необходимая до начала применения лекарственного средства
Противопоказания
Не применяйте Флуаск в следующих случаях:
- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;
- одновременный 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 цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).
С осторожностью
- нарушение показателей функции печени;
- нарушение функции почек;
- появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями;
- одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут;
- потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

Лекарственные взаимодействия
Пожалуйста, сообщите лечащему врачу или фармацевту о том, что Вы принимаете или недавно принимали какие-либо другие препараты, даже если они отпускаются без рецепта.
Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном приеме.
Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:
Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsa de depointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.
Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения 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 дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.
Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsa de depointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.
Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.
Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsa de depointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.
Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT (torsa de depointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.
Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:
Препараты, влияющие на флуконазол
Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.
Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25% и длительности периода полувыведения флуконазола на 20%. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.
Препараты, на которые влияет флуконазол
Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.
Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.
Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.
Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной C. *albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение данных результатов неясно.
Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем, возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянтыи флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.
Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.
Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.
При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} – на 25-50% и период полувыведения на 25-50% благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазоламa.
Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от показателя концентрация/эффект.
Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.
Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.
Циклоспорин: у пациентов с трансплантированной почкой, применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.
Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.
Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.
Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флюконазолом, как и с другими препаратами азолового ряда, и совместное применение их не рекомендуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как, флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинин киназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.
Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.
Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23% и 81%, соответственно. Аналогично C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15% и 82%, соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).
При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг Cmax и AUC целекоксиба увеличиваются на 68% и 134% соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.
Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП.
При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП.
Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного пероронального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.
Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.
Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона.
Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.
Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.
Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50%, C_{max} – на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием P-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира.
Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от показателя концентрация/эффект.
Препараты сульфонилмочевины: флуконазол, при одновременном приеме, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.
Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Больных, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.
Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.
Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.
Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.
Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.
Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение Cmax и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответ