

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____ E.M.Ağayev

_____ 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

FLODEAL kapsullar
FLODEAL

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı (BPA): Flukonazole

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 kapsulda 150 mq flukonazol vardır.

Köməkçi maddələr: mikrokristalin sellüloza, laktoza monohidrat, krospovidon, qarğıdalı nişastası, maqnezium stearat, koloidal silikon dioksid.

Kapsul: titan dioksid, jelatin.

Təsviri

Ağ rəngli bərk jelatin kapsullardır.

Farmakoterapevtik qrupu

Sistemli istifadə üçün göbələk əleyhinə vasitələr. Triazol törəmələri.

ATC kodu: J02AC01.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Flukonazol triazol qrupundan olan göbələkəleyhinə preparatdır. Preparatın təsirinin ilkin mexanizmi göbələk erqosterolunun biosintezində əsas mərhələ olan 14- α -lanosterol-dimetilləşməsinə sitoxrom P₄₅₀ vasitəsilə inhibə etməsinə əsaslanır. 14- α -metil-sterolların kumulyasiyası göbələk hüceyrəsinin membranı tərəfindən erqosterolun sonrakı itkisi ilə əlaqəlidir və flukonazolun göbələkəleyhinə təsirinə görə məsuliyyət daşıya bilər. Flukonazol məməlilərin müxtəlif sitoxrom P₄₅₀ enzim sistemlərinə nisbətə, göbələklərin sitoxrom P₄₅₀ fermentlərinə qarşı daha selektivdir. 50 mq dozada 28 gün ərzində flukonazolun istifadəsi kişilərdə qan plazmasında testosteronun səviyyəsinə və reproduktiv yaşda olan qadınlarda endogen steroidlərin miqdarına təsir etmədi. Sutkada 200-400 mq dozada flukonazolun istifadəsi kişi cinsindən olan sağlam könüllülərin endogen steroidlərinin miqdarına və ya adrenokortikotrop hormonun (AKTH) stimullaşmasını klinik əhəmiyyətli təsir göstərmir. Antipirininə qarşı qıclı təsirin tədqiqi göstərir ki, 50 mq flukonazolun bir və ya bir neçə dəfə istifadəsi antipirininə metabolizminə təsir etmir.

In vitro həssaslıq

Flukonazol *in vitro* göbələklərin daha tez-tez rast gəlinən *Candida* növlərinə (o cümlədən *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*) qarşı antifunqal fəallıq nümayiş edir. *C.glabrata* flukonazola qarşı orta həssasdır. *C.krusei* preparata qarşı rezistentdir. Həmçinin, flukonazol *in vitro* *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatii* və *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* və *Paracoccidioides brasiliensis* kimi endemik kif göbələklərinə qarşı həssaslığa malikdir.

Farmakokinetikası

Heyvan tədqiqatlarında MİK dəyərləri ilə *Candida spp.* yaranan eksperimental mikozlara qarşı effektivlik arasında əlaqə var. Klinik tədqiqatlarda AUC ilə flukonazolun dozası arasında demək olar ki, 1:1 xətti əlaqə vardır. AUC və ya doza ilə oral kandidozun və daha az dərəcədə kandidemiyanın müalicəyə uğurlu klinik reaksiyası arasında birbaşa, lakin qeyri-sabit əlaqə mövcuddur. Eynilə, daha yüksək flukonazol MİK-i olan ştammların törətdiyi infeksiyalar üçün sağalma ehtimalı azdır.

Müqavimət mexanizmləri.

Candida spp azol antifungal agentlərinə qarşı bir sıra müqavimət mexanizmlərini inkişaf etdirmişdir. Bu müqavimət mexanizmlərindən birini və ya bir neçəsini inkişaf etdirmiş göbələk şammlarının flukonazola qarşı yüksək minimum inhibitor konsentrasiyaları (MİK) nümayiş etdirdiyi məlumdur ki, bu da in vivo və klinik effektivliyə mənfi təsir göstərir.

Candida-nın adətən həssas növlərində müqavimətin inkişafının ən çox rast gəlinən mexanizmi erqosterolun biosintezindən məsul olan azolların hədəf fermentlərini əhatə edir. Müqavimət mutasiya, ferment istehsalının artması, dərman axını mexanizmləri və ya kompensator yollarının inkişafı nəticəsində yaranı bilər.

C. albicans-dan fərqli olaraq *Candida* növləri ilə superinfeksiyaya dair məlumatlar var ki, onlar çox vaxt mahiyyət etibarilə flukonazola həssas olmayan (məsələn, *Candida krusei*) həssaslığı (*C. glabrata*) və ya flukonazola qarşı müqaviməti (məsələn, *C. krusei*, *C. auris*) az olandır. Belə infeksiyalar alternativ antifungal terapiya tələb edə bilər.

EUCAST kəsilmə/kontrol nöqtələri

Farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) məlumatlarının, in vitro həssaslığın və klinik cavabın təhlili əsasında EUCAST-AFST (Avropa Antimikrob Həssaslıq Testi Komitəsi – Antifungal Həssaslıq Testi alt komitəsi) *Candida* Fluconazole növləri (EUCASTalconazole) üçün flukonazol üçün kəsilmə/ kontrol nöqtələrini müəyyən etmişdir. (2020)-versiya 3). Antimikroblara Həssaslıq Testi üzrə Avropa Komitəsi, Antifungal Agentlər, MİK-lərin təfsiri üçün kəsilmə nöqtəsi cədvəlləri, Versiya 10.0, 2020-02-04 tarixində etibarlıdır. Onlar qeyri-növ qırılma nöqtələrinə bölünürdülər; ilk növbədə farmakokinetik/farmakopeya məlumatları əsasında müəyyən edilmiş və insan infeksiyası ilə ən çox əlaqəli olan növlər üçün növə xas MİK paylanmalarından və növlərlə əlaqəli kəsilmə nöqtələrindən asılı olmayan. Bu kəsilmə nöqtələri aşağıdakı cədvəldə verilmişdir.

Antifungal	Növlərlə əlaqəli kəsilmə nöqtələri (S<R>) mq/L				Qeyri-növlə əlaqəli kəsilmə nöqtələri A S<R>mq/L ilə		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0.001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Həssas, R = Davamlı

A = Növlərə aid olmayan kəsilmə/kontrol nöqtələri əsasən PK/PD məlumatları əsasında müəyyən edilmiş və spesifik növlərin MİK paylanmasından asılı deyildir. Onlar yalnız xüsusi əsilmə nöqtələri olmayan orqanizmlər üçün istifadə olunur.

-- = Həssaslıq testi tövsiyə edilmir, çünki bu növ dərman vasitəsi ilə müalicə zəif hədəfidir.

*= Bütün *C. glabrata* I kateqoriyaya aiddir. *C. glabrata*-ya qarşı MİK-lər 16 mq/L-dən yuxarı olduqda davamlı olaraq şərh edilməlidir. Həssas kateqoriya (:S 0,001 mq/L) sadəcə olaraq "I" şammlarının "S" şammları kimi yanlış təsnif edilməsinin qarşısını almaq üçündür. I - Həssas, artmağa məruz qalma: Mikroorqanizm, yüksək terapevtik müvəffəqiyyət ehtimalı olduqda, həssas, artan məruz qalma kimi təsnif edilir, çünki agentə məruz qalma doza rejiminin tənzimlənməsi və ya infeksiya yerində konsentrasiyanın artmağı ilə əsaslanır.

Farmakokinetik xüsusiyyətlər

Flukonazolun farmakokinetik xüsusiyyətləri preparatın istifadə şəkildən (peroral və ya venadaxili) asılı olmayaraq, eynidir.

Absorbsiyası

Preparat daxilə qəbul edildikdə yaxşı sorulur. Peroral qəbul edildikdə preparatın qan plazmasında olan miqdarı və biomənimsənilməsi həmin göstəricilərin venadaxili yeridilməsindən 90% artıqdır. Peroral yeridilmə zamanı qida qəbulunun preparatın sorulmasına təsiri yoxdur. Qan plazmasında flukonazolun maksimal konsentrasiyası preparatın qəbulundan 0,5-1,5 saat sonra əldə edilir. Preparatın plazmada konsentrasiyası yeridilən doza ilə mütənəsbidir. İlk gün pasiyentə preparatın yükləmə dozası (sutkalıq dozanın 2 misli) verildikdə müalicənin ikinci gün preparatın tarazlıq konsentrasiyası 90%-ə çatır.

Paylanması

Preparatın paylanma həcmi təxminən orqanizmdə mayenin miqdarına bərabərdir. Qan plazmasının zülalları ilə birləşməsi aşağıdır (11-12%).

Preparatın ağız suyunda və bəlgəmdə konsentrasiyaməxaisi qan plazmasındakı konsentrasiyası ilə eynidir. Göbələk meningitindən əziyyət çəkən xəstələrdə onurğa beyni mayesində flukonazolun konsentrasiyası qan plazmasında olan konsentrasiyasının 80%-i qədərdir.

Flukonazolun zərdab konsentrasiyalarından daha yüksək dəri konsentrasiyası buynuz qışada, epidermisdə və tərdə qeyd olunur. Flukonazol buynuz qışada toplanır. Gündə 1 dəfə 50 mq dozanın təyini zamanı, 12 gündən sonra flukonazolun konsentrasiyası 73 µq/q idi. Müalicə dayandırıldıqdan 7 gün sonra isə konsentrasiya hələ də 5,8 µq/q idi. Həftədə bir dəfə 150 mq dozada təyini zamanı, flukonazolun buynuz qışada konsentrasiyası 7-ci gündə 23,4 µq/q, ikinci dozadan 7 gün sonra hələ də 7,1 µq/q idi.

Flukonazolun sağlam dırnaqlarda konsentrasiyası həftədə bir dəfə 150 mq dozanın təyinindən 4 ay sonra 4,05 µq/q, zədələnmiş dırnaqda isə 1,8 µq/q olub. Müalicə bitdikdən 6 ay sonra dırnaq nümunələrində hələ də flukonazol təyin olunurdu.

Biotransformasiyası

Flukonazol metabolizmə az uğrayır. Radioaktiv izotoplarla nişanlanmış doza yeridildikdə, yalnız flukonazolun 11%-i metabolit şəklində sidiklə xaric olur. Flukonazol CYP2C9, CYP3A4 izofermentlərinin selektiv inhibitorudur, həmçinin, CYP2C19 izofermentinin inhibitorudur.

Eliminasiyası (xaric olması)

Flukonazolun qan plazmasından yarımxaricolma dövrü 30 saatdır. Preparatın əsas hissəsi orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə xaric olur. Yeridilən dozanın 80% dəyişməz halda (sidikdə) orqanizmi tərk edir. Flukonazolun klirensi kreatininin klirensinə mütənasibdir. Dövr edən metabolitlər aşkar edilməyib.

Qanın plazmasından uzunmüddətli yarımxaricolma dövrü preparatdan vaginal kandidozun müalicəsində birdəfəlik istifadə etməyə və ya digər patologiyalarda həftədə bir dəfə istifadəyə imkan verir.

Böyrək çatışmazlığının farmakokinetikası

Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (GFR < 20 ml/dəq) yarım ömrü 30 saatdan 98 saata qədər artmışdır. Nəticədə, dozanın azaldılması lazımdır. Flukonazol hemodializlə və peritoneal dializ vasitəsilə daha az şəkildə çıxarılır. Üç saatlıq hemodializ seansından sonra flukonazolun təxminən 50%-i qandan çıxarılır/xaric edilir.

Laktasiya dövründə farmakokinetika

Körpələrini əmizdirməyi müvəqqəti və ya daimi olaraq dayandırmış on süd verən qadında aparılan farmakokinetik tədqiqatda flukonazolun bir dəfəlik 150 mq dozada qəbulundan 48 saat sonra qan plazmasında və ana südündə flukonazolun konsentrasiyası qiymətləndirilmişdir. Flukonazol ana südündə ananın qan plazmasında olanların təxminən 98% orta konsentrasiyasında aşkar edilmişdir. Ana südünün orta pik konsentrasiyası dozadan 5,2 saat sonra 2,61 mq/l təşkil etmişdir. Orta süd konsentrasiyasına əsaslanaraq, ana südündən olan flukonazolun təxmin edilən gündəlik körpə dozası (orta süd istifadəsi 150 ml/kq/gün olması şərtlə) 0,39 mq/kq/gün təşkil edir ki, bu da tövsiyə olunan neonatal dozanın təxminən 40%-ni təşkil edir (<< 2 həftəlik) və ya selikli qışanın kandidozu zamanı tövsiyə olunan körpə dozasının 13%-i təşkil etmişdir.

Uşaqlarda farmakokinetika

5 tədqiqatdan 113 uşaqlar üzrə farmakokinetik məlumatlar qiymətləndirilmişdir; 2 tək doza tədqiqatı, 2 çox dozalı tədqiqat və vaxtından əvvəl doğulmuş yenidoğulmuşlarda tədqiqat. 1 tədqiqatdan əldə edilən məlumatlar, tədqiq vasitəsilə dəyişikliklərə görə şərh edilə bilməmişdir. Əlavə məlumatlar mərhəmətli istifadə araşdırmasından əldə edilmişdir.

9 aydan 15 yaşa qədər olan uşaqlara 2-8 mq/kq flukonazol tətbiq edildikdən sonra 1 mq/kq doza vahidi üçün təxminən 38 mkq*saat/ml AUC aşkar edilmişdir. Flukonazolun qan plazmasından orta yarımxaricolma dövrü 15 ilə 18 saat arasında dəyişmiş və çoxlu dozadan sonra paylanma həcmi təxminən 880 ml/kq təşkil etmişdir. Tək dozadan sonra flukonazolun qan plazmasından daha yüksək yarımxaricolma dövrü təqribən 24 saat təşkil etmişdir. Bu, 11 gündən 11 aya qədər olan uşaqlarda 3 mq/kq dozada birdəfəlik venadaxili daxil etdikdən sonra flukonazolun plazmadan yarımxaricolma dövrü ilə müqayisə edilə bilər. Bu yaş qrupunda paylanma həcmi təxminən 950 ml/kq olmuşdur. Yenidoğulmuşlarda flukonazolun istifadə təcrübəsi vaxtından əvvəl doğulmuş yenidoğulmuşlarda

farmakokinetik tədqiqatlarla məhdudlaşır. Təxminən 28 həftəlik hamiləlikdən əvvəl doğulmuş 12 yenidə doğulmuş üçün ilk dozanın orta yaşı 24 saat (aralıq 9-36 saat) və orta doğum çəkisi 0,9 Kq (aralıq 0,75-1,10 Kq) təşkil etmişdir. Yeddi xəstə protokolu tamamlamış; maksimum 6 mq/kq flukonazolun venadaxili infuziyaları hər 72 saatdan bir tətbiq edilmişdir. Orta yarımxaricəmə dövrü (saatda) 1-ci gündə 74 (44-185 diapazon) təşkil etmişdir ki, bu da zaman keçdikcə 7-ci gündə orta 53-ə (aralıq 30-131) və 13-cü gündə 47-yə (27-68 diapazon) azalaraq düşmüşdür. Əyri altındakı sahə (ml/kq) 1-ci gündə 271 (aralıq 173-385) idi və 7-ci gündə 490 (aralıq 292-734) qədər artmış və 13 gündə 360 (aralıq 167-566) ilə azalmışdır. Paylanma həcmi (ml/kq) 1-ci gündə 1183 (aralıq 1070-1470) olub və zaman keçdikcə 7-ci gündə 1184 (aralıq 510-2130) və 13-ü gündə 1328-ə (1040-1680 diapazonu) qədər artmışdır.

Yaşlılarda farmakokinetika

Farmakokinetik tədqiqat flukonazolun birdəfəlik 50 mq oral dozasını qəbul edən 65 yaş və ya daha çox olan 22 pasientdə aparılmışdır. Bu xəstələrdən 10-u eyni vaxtda diuretik preparatları qəbul edirdilər. C_{max} 1,54 mkq/ml dozanı daxil edildikdən 1,3 saat sonra göstərirdi. Orta AUC dəyəri $76,4 \pm 20,3$ µgh/ml, orta yarımxaricəmə dövrü isə 46,2 saat təşkil etmişdir. Bu farmakokinetik parametrlər normal gənc kişi könüllülər üçün analoji dəyərlərdən yüksəkdir. Diuretiklərin eyni vaxtda istifadəsi AUC və ya C_{max} -ı əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməmişdir. Bundan əlavə, yaşlılar üçün kreatinin klirensi (74 ml/dəq), dəyişmədən sidik ilə çıxarılan dərmanın faizi (0-24 saat, 22%) və flukonazolun böyrək klirensi (0,124 ml/dəq/kq) gənc könüllülərə nisbətən ümumiyyətlə aşağı olmuşdur. Beləliklə, yaşlılarda flukonazolun paylanmasının dəyişməsi bu qrupun böyrək funksiyasının azalması ilə əlaqəli görünür.

Preklinik təhlükəsizlik məlumatları

Qeyri-klinik tədqiqatlardakı təsirlər yalnız insan təsirindən kifayət qədər artıq hesab edilən ekspozisiyalarda müşahidə edilmişdir ki, bu da klinik istifadə üçün az əhəmiyyət kəsb edir.

Kanseroqenez

Flukonazol 2,5, 5 və ya 10 mq/kq/gün dozada (insan üçün tövsiyə olunan dozadan təxminən 2-7 dəfə çox) 24 ay ərzində peroral olaraq qəbul edilən siçanlar və siçovullarda kanseroqen potensiala dair heç bir sübut göstərməmişdir. Gündə 5 və 10 mq/kq dozada müalicə alan erkək siçovullarda hepatoselülər adenomaların tezliyi artmışdır.

Mutagenez

Flukonazol metabolik aktivasiya ilə və ya olmadan *Salmonella typhimurium*-un 4 ştamında və siçan limfoması L5178Y sistemində mutagenlik testlərində mənfi nəticə göstərmişdir. Sitogenetik tədqiqatlar in vivo (siçanın sümük iliği hüceyrələri, flukonazolun oral tətbiqindən sonra) və in vitro (insan limfositləri 1000 µg/ml flukonazola məruz qalmış) xromosom mutasiyalarına dair heç bir sübut əldə etməmişdir.

Reproduktiv toksiklik

Flukonazol gündəlik 5, 10 və ya 20 mq/kq dozada və ya 5, 25 və ya 75 mq/kq parenteral dozada peroral olaraq qəbul edilən erkək və ya dişi siçovulların fertilliyinə təsir göstərməmişdir.

5 və ya 10 mq/kq-da dölnün fetal təsirlər müşahidə edilməmişdir; 25 və 50 mq/kq və daha yüksək dozalarda fetal anatomik variantlarda artımlar (qabırğaların olmamasına, böyrək çanaqlarının genişlənməsi) və ossifikasiyada gecikmələr müşahidə edilmişdir. 80 mq/kq-dan 320 mq/kq-a qədər olan dozalarda siçovullarda embrioletallıq artır və dölnün anormallıqlarına dalğavari qabırğalar, yarıq damaq və anormal kəllə-üz ossifikasiyası daxildir. 20 mq/kq peroral dozada doğuşun başlanğıcı bir qədər gecikir və venadaxili 20 mq/kq və 40 mq/kq dozalarda isə doğuşun distosiya və uzanması müşahidə edilir. Doğuş zamanı pozuntular ölü doğulmuş balaların sayında bir qədər artım və bu doza səviyyələrində neonatal sağ qalma müddətinin azalması ilə əks olunur. Doğuşa bu təsirlər yüksək dozada flukonazolun yaratdığı növə xas estrogen azaldıcı xüsusiyyətinə uyğundur. Flukonazol ilə müalicə olunan qadınlarda belə hormon dəyişikliyi müşahidə edilməmişdir.

İstifadəsinə göstərişlər

Flukonazol aşağıdakı göbələk infeksiyalarında göstərilir

Flukonazol böyükklərdə aşağıdakı xəstəliklərin müalicəsi:

- kriptokok mənşəli meningit;
- koksidioidomikoz;
- invaziv kandidozlar;

- selikli qışaların kandidozları, ağız-udlaq və qida borusunun kandidozu;
- xronik oral atrofik kandidoz (o cümlədən diş protezlərinin istifadəsində əmələ gələn kandidoz), yerli stomatoloji gigiyenik vasitələr effekt vermədikdə;
- yerli müalicə uyğun olmadıqda kəskin və ya təkrarlanan vaginal kandidoz;
- kandidoz balanit, yerli müalicə uyğun olmadıqda;
- dermatomikozlar, *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* daxil olmaqla və dərinin kandidoz infeksiyaları, sistem müalicə göstəriş olduqda;
- onixomikoz (*Tinea unguium*) digər dərman vasitələri effekt vermədikdə.

Böyüklərdə aşağıdakı xəstəliklərin profilaktikası

- inkişafetmə riski yüksək olan pasiyentlərdə kriptokok meningitin residivi;
- HIV infeksiyası zamanı inkişafetmə riski yüksək olan pasiyentlərdə ağız-udlaq və qida borusunun kandidozu;
- vaginal kandidoz residivlərinin tezliyinin azaltmaq (ildə 4 dəfə və ya 4 dəfədən artıq);
- uzunmüddətli neytropeniyası olan pasiyentlərdə (məsələn, qanın bədxassəli xəstəliklərindən əziyyət çəkən və kimyaterapiya qəbul edən pasiyentlərdə, hemopoetik kök hüceyrələrin transplantasiyası olan pasiyentlərdə) kandidoz infeksiyaların profilaktikası.

Flukonazol yeni doğulmuş körpələrə, uşaqlara və 0 yaşdan 17 yaşa qədər yeniyetmələrə təyin edilir: Flukonazol selikli qışanın kandidozunun (ağız-udlaq, qida borusu), invaziv kandidozun, kriptokok meningitinin müalicəsi və immun çatışmazlığı olan xəstələrdə kandidoz infeksiyalarının profilaktikası üçün istifadə olunur. Flukonazol, yüksək təkrarlanma riski olan uşaqlarda kriptokok meningitin residivinin qarşısını almaq üçün baxım müalicəsi kimi istifadə edilə bilər.

Müalicə əkinin və digər laboratoriya tədqiqatlarının nəticələri məlum olmayana qədər təyin edilə bilər; lakin, bu nəticələr əldə edildikdən sonra, infeksiya əleyhinə terapiya müvafiq olaraq düzəldilməlidir. Göbək əleyhinə dərmanların müvafiq istifadəsinə dair rəsmi təlimatlara diqqət yetirilməlidir.

Əks göstərişlər

- Preparatın hər hansı komponentinə və digər azol birləşmələrinə qarşı yüksək həssaslıq;
- Müəyyən müddət dəfələrlə sutkada 400 mq və ondan artıq dozada flukonazol qəbul edən pasiyentlərdə flukonazol və terfenadinin birgə qəbulu;
- QT intervalını uzadan və CYP3A4 fermenti tərəfindən metabolizmə uğrayan dərman preparatlarının (sizaprid, astemizol, pimoqid, xinidin, eritromisin) flukonazolla eyni vaxtda istifadəsi.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Tinea capitis

Uşaqlarda *Tinea capitis* müalicəsində flukonazol effektivliyi qrizeofulvinin effektivliyindən üstün deyil və effektivliyin ümumi göstəricisi 20 %-dən azdır. Bu səbəbdən *Tinea capitis* müalicəsində flukonazol təyin edilmir.

Kriptokokoz

Digər lokalizasiyalı kriptokokozun müalicəsində (məsələn, dəri və ağciyərlərin kriptokokozu) flukonazolun effektivliyi təsdiq olunmadığından, bu xəstəliklərin müalicəsi üçün doza rejimləri təyin edilməyib.

Dərin endemik mikoqlar

Digər lokalizasiyalı endemik mikoqların müalicəsində (məsələn, parakoksidioidiomikoz, dəri-limfatik sporotrixoz, histoplazmoz) flukonazolun effektivliyi təsdiq olunmadığından, bu xəstəliklərin müalicəsi üçün doza rejimləri təyin edilməyib.

Böyrək sistemi

Flukonazolu böyrək çatışmamazlığı olan xəstələrə ehtiyatla təyin olunmalıdır

Böyrəküstü vəzin çatışmamazlığı

Ketokonazolun böyrəküstü vəzin çatışmamazlığına səbəb olduğu bilinir və bu, nadir hallarda görünərsə də, flukonazola tətbiq oluna bilər. Prednizonla eyni vaxtda müalicə ilə əlaqəli böyrəküstü vəzin çatışmazlığı.

Hepatobiliar sistem

Qaraciyər funksiyalarının patologiyası olan pasiyentlərə flukonazol ehtiyatla təyin edilir. Aparıcı xəstəlikləri ağır olan pasiyentlərdə flukonazolun istifadəsi zamanı hətta ölümə nəticələnə bilən, ağır dərəcəli hepatotoksiklik əlamətləri meydana çıxa bilər. Hepatotoksiklik əlamətlərinin meydana çıxması flukonazolun ümumi sutkalıq dozəsindən, müalicənin müddətindən, pasiyentin cinsindən və yaşından asılı deyil. Flukonazolun istifadəsindən sonra meydana çıxan hepatotoksiklik geridönəndir və müalicə dayandırıldıqdan sonra tez keçir.

Flukonazolun istifadəsi zamanı qaraciyərin funksional sınaqlarının dəyişməsi qeyd olunan pasiyentlərdə qaraciyərin ağır patologiyasının qarşısını almaq üçün bu xəstələri daimi nəzarətdə saxlamaq lazımdır.

Pasiyentləri qaraciyərdə baş verə biləcək dəyişikliklərin əlamətləri barədə (asteniya, anoreksiya, daimi ürəkbulanma, qusma, sarılıq) məlumatlandırmaq lazımdır. Bu hal baş verdikdə preparatın qəbulunu dayandıraraq həkimə müraciət etmək lazımdır.

Ürək-damar sistemi

Bəzi azollar daxil olmaqla, flukonazol elektrokardiogrammada QT intervalının uzanmasına səbəb olur.

Aritmiya riski olan pasiyentlərə flukonazol ehtiyatla təyin olunur. Flukonazolun QT intervalını uzadan və sitoxrom P₄₅₀ (CYP) 3A4 fermenti ilə metabolizmə uğrayan dərman preparatları ilə birgə istifadəsi əks göstərişdir.

Halofantrin

Halofantrin CYP3A4 fermentinin substratıdır və terapeutik dozalarda QT intervalını uzadır. Buna görə də flukonazolla halofantrinin birgə istifadəsi məsləhət görülmür.

Dermatoloji reaksiyalar

Bəzən flukonazoldan istifadə etdikdə Stivens-Conson və toksik epidermal nekroliz kimi eksfoliativ dəri reaksiyaları meydana çıxır. QİÇS-dən əziyyət çəkən pasiyentlərdə ağır dəri reaksiyaları daha tez inkişaf edir. Səthi göbələk infeksiyasından əziyyət çəkən pasiyentlərdə səpgilər əmələ gəldikdə preparatın qəbulunu dayandırmaq lazımdır. İnvaziv/sistem göbələk infeksiyalarından əziyyət çəkən pasiyentlərdə səpgilər yaranarsa, pasiyent ətraflı yoxlanmalıdır və bullöz səpgilər, multiformalı eritema əmələ gələrsə, bu halda preparatın qəbulu dayandırılmalıdır.

Hiperhəssaslıq

Nadir hallarda anafilaktik reaksiyalar inkişaf edə bilər.

Flukonazol CYP2C19 fermentinin güclü, CYP3A4 və CYP2C9 fermentlərinin isə orta dərəcəli inhibitorudur. Əgər pasiyentə fermentlər tərəfindən metabolizmə uğrayan dərman preparatları ilə flukonazolla birgə təyin edilən zaman nəzarətdə saxlamaq lazımdır.

Sitokrom P₄₅₀

Flukonazol orta dərəcədə CYP2C9 və CYP3A4 inhibitorudur. Flukonazol həmçinin CYP2C19-un güclü inhibitorudur. CYP2C9, CYP2C19 və CYP3A4 vasitəsilə metabolizə olunan dərman preparatları pəncərəyə malik dərmanlarla eyni vaxtda müalicə alan və flukonazol qəbul edən xəstələrə nəzarət edilməlidir.

Terfenadin

Sutkada 400 mq-dan az dozada flukonazolu terfenadinlə eyni vaxtda təyin etdikdə pasiyenti ciddi nəzarətdə saxlamaq lazımdır.

Köməkçi maddələr

Bu dərmanın tərkibində laktoza monohidrat vardır. Nadir irsi qalaktoza dözümsüzlüyü, ümumi laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza sorbsiyası olan xəstələr bu dərmanı qəbul etməməlidirlər.

Bu dərman vasitəsinin hər bir kapsulunda 1 mmol-dan (23 mq) az natrium var, yəni demək olar ki, "natrium yoxdur".

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirləri

Flukonazolun aşağıda göstərilən dərman preparatları ilə birgə istifadəsi əks göstərişdir.

Sizaprid

Sizapridlə flukonazolu eyni vaxtda qəbul etdikdə *torsades de pointes* daxil olmaqla, kardioloji əlavə təsirlərin əmələ gəlmə ehtimalı artır. Sutkada 1 dəfə 200 mq Flukonazol və sutkada 4 dəfə 20 mq sizaprid qəbul edildikdə, qan plazmasında sizapridin konsentrasiyası yüksəlir və QT intervalı uzanır. Flukonazolu sizapridlə birgə təyin etmək olmaz.

Terfenadin

Terfenadin ilə birlikdə azol göbələk ələyinə preparatları qəbul edən xəstələrdə QTc intervalının uzadılması nəticəsində yaranan ciddi ürək ritm pozğunluqlarının baş verməsi səbəbindən qarşılıqlı təsir tədqiqatları aparılmışdır. Flukonazolun gündəlik 200 mq dozasında aparılan araşdırma QTc intervalının uzanmasını görünmürdür. Flukonazolun gündəlik 400 mq və 800 mq dozalarında aparılan başqa araşdırma göstərmişdir ki, flukonazol gündə 400 mq və ya daha çox dozada qəbul edildikdə terfenadinin qan plazma səviyyəsini əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Flukonazolun 400 mq və ya daha çox dozada terfenadinlə birgə istifadəsi yol verilməzdir. Sutkada 400 mq az dozada flukonazolu terfenadinlə eyni vaxtda təyin etdikdə pasiyenti ciddi nəzarətdə saxlamaq lazımdır.

Astemizol

Flukonazolun astemizolla birgə istifadəsi zamanı qanda astemizolun klirensi aşağı düşür. Bu isə öz növbəsində QT intervalının uzanmasına və *torsades de pointes*-in meydana çıxmasına səbəb olur. Flukonazolu astemizolla eyni vaxtda qəbul etmək əks göstərişdir.

Pimozid və xinidin

Flukonazol pimozid və ya xinidinlə birgə istifadə edildikdə, pimozidin və xinidin metabolizmini inhibə edə bilər ki, bu da, QT intervalının uzana və *torsades de pointes* meydana çıxma bilər. Flukonazolu pimozid və ya xinidinlə birgə istifadə etmək olmaz.

Eritromisin

Eritromisinlə flukonazolun eyni vaxtda istifadəsi kardiotoxikliyin inkişaf etmə riskini artırır (QT intervalının uzanması və *torsades de pointes*) və qəfil ölümə səbəb ola bilər. Bu preparatların birgə istifadəsi əks göstərişdir.

Aşağıda göstərilən dərman vasitələrinin flukonazolla birgə istifadəsi məsləhət görülmür.

Halofantrin

CYP3A4 fermentini inhibə edərək flukonazol qanın plazmasında halofantrinin miqdarının yüksəlməsinə səbəb ola bilər. Bu dərman vasitələrinin birgə təyini kardiotoxikliyin inkişaf etmə riskini artırır (QT intervalının uzanması və *torsades de pointes*). Bu səbəbdən qəflətən ürək dayana və ölüm baş verə bilər. Bu preparatların kombinasiyasından çəkinmək lazımdır.

Aşağıda göstərilən dərman vasitələri flukonazolla birgə ehtiyatla təyin olunur.

Amiodaron

Amiodaronla flukonazolun birgə istifadəsi QT intervalını uzada bilər. Flukonazol və amiodaronun eyni vaxtda istifadəsi vacibdirsə (xüsusilə, yüksək dozada flukonazol), ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Aşağıda göstərilən dərman vasitələri flukonazolla birgə ehtiyatla təyin olunur və dozalar korreksiya olunur.

Digər dərman vasitələrinin flukonazola təsiri

Flukonazolun peroral qəbulu zamanı preparatın absorpsiyasına eyni vaxtda qida qəbulunun, simetidin və ya antasid maddələrin qəbulunun, həmçinin bütün bədənə şüa terapiyasının (sümük iliyinin köçürülməsində) klinik əhəmiyyətli təsiri yoxdur.

Rifampisin

Flukonazol və rifampisinin eyni vaxtda istifadəsi AUC göstəricisini 25%, flukonazolun yarımxaricolma dövrünü isə 20% aşağı salır.

Hidroxlortiazid

Farmakokinetik qarşılıq təsirlərin öyrənilməsi məqsədilə aparılan tədqiqatlarda, sağlam könüllülərdə flukonazolla hidroxlortiazidin müxtəlif dozalarının birgə istifadəsi zamanı flukonazolun plazmada konsentrasiyası 40% artıb.

Flukonazolun digər dərman vasitələrinə təsiri

Flukonazol CYP2C9 və CYP3A4 fermentinin mülayim inhibitorudur. Həmçinin flukonazol CYP2C19 izofermentinin güclü inhibitorudur. Flukonazolun aşağıda göstərilən, qeyd olunmuş və təsvir edilmiş qarşılıqlı təsirlərindən başqa, CYP2C19, CYP2C9 və CYP3A4 ilə metabolizmə uğrayan preparatlarla birgə istifadəsi zamanı, digər birləşmələrin konsentrasiyalarının yüksəlməsi riski var. Bu səbəbdən belə preparatların kombinasiyası ehtiyatla təyin olunur və təyin edildikdə pasiyentin vəziyyətinə diqqətlə nəzarət olunur. Flukonazolun yarımxaricolma dövrü uzun olduğundan onun fermentlərə göstərdiyi inhibəedici təsiri 4-5 sutka saxlanılır.

Alfentanil

400 mq dozada flukonazol və 20 µq/kg dozada alfentanil birgə istifadə edildikdə AUC_{10} göstəricisi 2 dəfə artıb (ehtimal olunur ki, CYP3A4 fermentinin inhibə olunmasına görə). Bu səbəbdən alfentanilin dozasını korreksiya etmək lazımdır.

Amitriptilin, nortriptilin

Flukonazol bu preparatların təsirlərini gücləndirir. 5-nortriptilinin və/və ya S-amitriptilinin konsentrasiyalarının kombinə edilmiş müalicənin əvvəlində və müalicə başlayandan 1 həftə sonra ölçülməsi məsləhət görülür. Lazım gəldikdə, nortriptilinin və/və ya amitriptilinin dozaları korreksiya edilməlidir.

Amfoterisin B

Normal immunitetli yoluxdurulmuş siçanlara və immunosuppressiv yoluxdurulmuş siçanlarda flukonazol və amfoterisin B eyni zamanda istifadə etdikdə aşağıdakı nəticələr əldə edilib:

C. albicans sistem infeksiyasında göbələkəleyhinə cüzi əlavə effekt, *Cryptococcus neoformans* kəllədaxili infeksiyasında qarşılıqlı təsirin olmaması, *A. fumigatus* sistem infeksiyasında isə iki preparatın antaqonizmi.

Antikoaqulyantlar

Digər azol göbələkəleyhinə vasitələrdə olduğu kimi, flukonazol varfarinlə eyni zamanda istifadə edildikdə protrombin vaxtının uzadılması fonunda qanaxmaların (hematoma, burun qanaxması, mədə-bağırsaq qanaxmaları, hematuriya və melenə) baş verməsi barədə məlumatlar var. Flukonazol və varfarinin birgə istifadəsində protrombin vaxtı 2 dəfə artır (ehtimal olunur ki, CYP2C9 fermentinin inhibə olunmasına görə). Kumarin antikoaqulyantları ilə flukonazolu eyni zamanda istifadə edən pasiyentlərdə protrombin vaxtına diqqətlə nəzarət etmək lazımdır. Varfarinin dozasının korreksiyası tələb oluna bilər.

Benzodiazepinlər (qısamüddətli təsiri olan), məsələn, midazolam, triazolam

Midazolamin peroral qəbulundan sonra flukonazulun istifadəsi qanda midazolamin konsentrasiyasının xeyli yüksəlməsinə və psixomotor effektlərin güclənməsinə səbəb olub. Peroral 200 mq flukonazol və 7,5 mq midazolam birgə təyin edildikdə AUC göstəricisi 3,7 dəfə, $T_{1/2}$ isə 2,2 dəfə artıb. 200 mq/sutka dozada flukonazol və daxilə 0,25 mq triazolamin birgə istifadəsi zamanı AUC göstəricisi 4,4 dəfə, $T_{1/2}$ isə 2,3 dəfə artır. Flukonazolla triazolamin birgə istifadəsində triazolamin effektlərinin güclənməsi və təsir müddətinin uzanması müşahidə olunub.

Pasiyentə eyni zamanda flukonazol və benzodiazepinlərlə müalicə kursu təyin olunarsa, benzodiazepinlərin dozasını aşağı salmaq və xəstənin vəziyyətinə diqqətlə nəzarət etmək lazımdır.

Karbamazepin

Flukonazol karbamazepinin metabolizmini inhibə edir və qanda karbamazepinin miqdarını 30% yüksəldir. Karbamazepin toksikliyin inkişaf etmə riskini artırır. Karbamazepinin qanda konsentrasiyasından və orqanizmə təsirindən asılı olaraq doza korreksiya edilə bilər.

Kalsium kanalı blokatorları

Bəzi kalsium antaqonistləri (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil və felodipin) CYP3A4 fermentinin təsirindən metabolizmə uğrayır. Flukonazol kalsium kanalı blokatorlarının sistem təsirini artırma bilər. Əlavə təsirlərin qarşısını almaq üçün pasiyentin vəziyyətinə ciddi nəzarət lazımdır.

Selekoksib

Sutkada 200 mq flukonazol və 200 mq selekoksib birgə istifadə edilərsə, selekoksibin C_{max} və AUC göstəricisi müvafiq olaraq 68% və 134% yüksəlir. Bu preparatlar eyni zamanda təyin edilərsə, selekoksibin dozasının 2 dəfə azaldılmasına tələbat yarana bilər.

Siklofosfamid

Flukonazol və siklofosfamidin birgə təyini zamanı qanda bilirubinin və kreatinin miqdarının artır. Bu preparatları birgə təyin etmək olar, lakin qanda bilirubinin və kreatinin konsentrasiyasının artmasını diqqətdə saxlamaq lazımdır.

Fentanil

Flukonazol və fentanilin ehtimal edilən qarşılıqlı təsirindən fentanillə intoksikasiya nəticəsində bir ölüm hadisəsinin baş verməsi barədə məlumat vardır. Flukonazol fentanilin eliminasiyasını ciddi sürətdə ləngidir. Fentanilin konsentrasiyasının yüksəlməsi tənəffüsün süstləşməsinə səbəb ola bilər, buna görə pasiyentin vəziyyətini nəzarət altında saxlamaq lazımdır. Fentanilin dozasının korreksiyası lazım ola bilər.

HMQ-KoA-reduktaza fermentinin inhibitorları

Flukonazol və CYP3A4 ilə metabolizmə uğrayan HMQ-KoA-reduktaza fermentinin inhibitorlarının (atorvastatin və simvastatin) və ya CYP2C9 tərəfindən metabolizmə uğrayan HMQ-KoA-reduktaza fermentinin inhibitorlarının (fluvastatin) eyni zamanda istifadəsi miopatiya və rabdomiolizin inkişaf etmə riskini artırır. Bu preparatların birgə istifadəsinə ehtiyac olarsa, miopatiya və rabdomiolizin qarşısını almaq məqsədilə pasiyentin vəziyyətinə və qanda kreatinkinazanın miqdarına ciddi nəzarət etmək lazımdır. Qanda kreatinkinazanın miqdarı yüksək olduqda, həmçinin miopatiya/rabdomiolizə şübhə olduqda və ya bu xəstəliklərdən biri aşkarlandıqda HMQ-KoA-reduktaza fermentinin inhibitorlarının istifadəsini dayandırmaq lazımdır.

Ibrutinib

Flukonazol kimi CYP3A4 fermentinin orta dərəcəli inhibitorları ilə birgə təyini zamanı ibrutinibin plazmada konsentrasiyası artır və bu zaman toksiklik riski arta bilər. Əgər birgə istifadədən qaçmaq mümkün deyilsə, CYP3A4 fermentinin orta dərəcəli inhibitorlarının istifadə edən müddətdə ibrutinibin dozası gündə 2 dəfə 280 mq-a qədər azaldılır.

İvakaftor

Kistik fibrozun transmembran keçiriciliyinin tənzimləyicisi (CFTR) gücləndiricisi olan ivakaftor ilə birgə tətbiqi, ivakaftorun ekspozisiyasını 3 dəfə və hidroksimetil-ivakaftorun (M1) təsirini 1,9 dəfə artırmışdı. Flukonazol və eritromisin kimi orta CYP3A inhibitorlarını eyni vaxtda qəbul edən xəstələr üçün ivakaftorun dozasının gündə bir dəfə 150 mq-a qədər azaldılması tövsiyə olunur.

Olaparib

Flukonazol kimi CYP3A4 fermentinin orta dərəcəli inhibitorları ilə birgə təyini zamanı olaparibin plazmada konsentrasiyası artır və buna görə də onların birgə istifadəsi məsləhət görülmür. Əgər birgə istifadədən qaçmaq mümkün deyilsə, olaparibin ən son istifadə həddi gündə 2 dəfə 200 mq-a qədərdir.

İmmunosupressorlar (məsələn, siklosporin, everolimus, sirolimus və takrolimus)

Siklosporin

Flukonazol siklosporinin qanda konsentrasiyasını və AUC-i yüksəldir. 200 mq/sutka flukonazol və 2,7 mq/kg/sutka siklosporin eyni zamanda istifadə edildikdə siklosporinin AUC göstəricisi 1,8 dəfə yüksəlir. Bu preparatları, siklosporinin qanda konsentrasiyasından asılı olaraq dozasını aşağı salmaqla, birgə təyin etmək olar.

Everolimus

Flukonazol CYP3A4 fermentini inhibə etməklə, everolimusun qanda konsentrasiyasını yüksəldir.

Sirolimus

Flukonazol CYP3A4 və P-qlikoprotein vasitəsilə sirolimusun metabolizmini tormozlayır və qanda preparatın konsentrasiyasını yüksəldir. Bu preparatları, sirolimusun qanda konsentrasiyasından asılı olaraq dozasını korreksiya etmək və preparatın təsirinə nəzarət etmək şərtlə, birgə təyin etmək olar.

Takrolimus

Flukonazol CYP3A4 fermenti vasitəsilə takrolimusun bağırsaqda metabolizmini tormozlayır və takrolimusu daxilə qəbul etdikdə qanda preparatın konsentrasiyasını 5 dəfəyə qədər yüksəldə bilər. Takrolimusu venadaxilinə yeritdikdə farmakokinetikada heç bir dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Takrolimusun yüksək konsentrasiyaları nefrotoksiklik törədə bilər. Preparatın qanda konsentrasiyasından asılı olaraq, takrolimusun peroral istifadəsi zamanı dozanı aşağı salmaq məsləhət görülür.

Lozartan

Flukonazol lozartanın fəal metabolitə (E-31 74) çevrilməsini tormozlayır. Bu preparatları birgə qəbul edən pasiyentlərdə arterial təzyiqi mütəmadi yoxlamaq məsləhət görülür.

Metadon

Flukonazol metadonun qanda konsentrasiyasını yüksəldə bilər. Bu preparatları birgə təyin etdikdə metadonun dozası korreksiya edilə bilər.

Qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar

Flukonazol flubiprofenlə birgə təyin edildikdə flubiprofenin C_{max} və AUC göstəricisi müvafiq olaraq, 23% və 81% yüksəlir. Analoji olaraq, flukonazol rasemik ibuprofenlə (400 mq) eyni vaxtda istifadə edildikdə C_{max} və ibuprofenin farmakoloji fəal izomerinin S-(+) AUC göstəricisi, rasemik ibuprofenin sərbəst yeridildikdə eyni göstəricilərlə müqayisədə, müvafiq olaraq 15% və 82% yüksəlir.

Flukonazol CYP2C9 fermenti vasitəsilə metabolizmə uğrayan digər qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatların (məsələn naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak) sistem təsirini yüksəldə bilər. QSİÖP-in istifadəsilə əlaqədar olan əlavə təsirlərə və toksik effektlərə vaxtaşırı nəzarət etmək məsləhət görülür. QSİÖP-in dozalarının korreksiyası tələb oluna bilər.

Fenitoin

Flukonazol qaraciyərdə fenitoinin metabolizmini tormozlayır. Eyni vaxtda 200 mq flukonazol və venadaxilinə 250 mq fenitoin istifadə edildikdə fenitoinin AUC₂₄ göstəricisi 75%, C_{min} isə 128% yüksəlir. Bu preparatları birgə təyin etdikdə fenitoinin toksiki təsirinin qarşısını almaq üçün preparatın qanda konsentrasiyasına nəzarət etmək lazımdır.

Prednizon

Pasiyentdə qaraciyər transplantasiyasından sonra prednizon istifadəsi fonunda flukonazolla üç aylıq müalicə kursu bitdikdən sonra böyrəküstü vəzin qabıq maddəsinin kəskin çatışmazlığının inkişaf etməsi barədə məlumat vardır. Ehtimal olunur ki, flukonazolun istifadəsinin dayandırılması nəticəsində CYP3A4 fəallığı artır ki, bu da prednizonun metabolizminin güclənməsinə səbəb olur. Uzunmüddət flukonazol və prednizonu eyni zamanda istifadə etdikdə, flukonazolun istifadəsi dayandırıldıqdan sonra böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin çatışmazlığının qarşısını almaq üçün, bu preparatları qəbul edən xəstələri nəzarətdə saxlamaq lazımdır.

Rifabutin

Flukonazol qanda rifabutinin konsentrasiyasını yüksəldir ki, bu da rifabutinin AUC göstəricisinin 80% qədər artmasına səbəb olur. Flukonazol və rifabutini eyni vaxtda istifadə etdikdə uveitin əmələ gəlməsi barədə məlumatlar vardır. Bu dərman vasitələrinin birgə istifadəsi zamanı rifobutinin toksiki təsirinin simptomlarını nəzərə almaq lazımdır.

Sakvinavir

Flukonazol qaraciyərdə CYP3A4 fermenti və P-qlikoprotein vasitəsilə sakvinavirin metabolizmini inhibə edir və preparatın AUC göstəricisi və C_{max}-nı müvafiq olaraq təxminən 50% və 55% yüksəldir. Flukonazol və sakvinavir/ritonavir arasında qarşılıqlı təsir öyrənilmədiyinə görə, bu preparatların birgə istifadəsindən sonra meydana çıxan effektlər daha qabarıq ola bilər. Sakvinavirin dozasının korreksiyası tələb oluna bilər.

Sulfanilkarbamid törəmələri

Sağlam könüllülərdə flukonazol peroral qəbul edilən sulfanilkarbamid törəmələri ilə (xlorpropamid, qlibenklamid, qlipizid və tolbutamid) eyni vaxtda qəbulu sulfanilkarbamid törəmələrinin T_{1/2} uzanmasına səbəb olur. Flukonazol sulfanilkarbamid törəmələri ilə birgə təyin edildikdə qanda şəkərin miqdarı mütəmadi yoxlanılmalıdır və sulfanilkarbamid törəmələrinin dozaları korreksiya olunmalıdır.

Teofillin

Plasebo ilə idarə olunan qarşılıqlı təsir tədqiqatında, 14 gün ərzində 200 mq flukonazolun qəbulu teofillinin orta plazma klirensi nisbətində 18 % azalma ilə nəticələnmişdir. Yüksək doza teofillin qəbul edən və ya teofillin toksikliyi riski yüksək olan xəstələrdə flukonazol qəbul edərkən teofillin toksiklik əlamətləri müşahidə olunmalıdır. Toksiklik əlamətləri inkişaf edərsə terapiya dəyişdirilməlidir.

Tofasitinib

Tofasitinib həm CYP3A4-ün orta dərəcədə inhibəsi, həm də CYP2C19-un (məsələn, flukonazol) güclü inhibisiyası ilə nəticələnən dərmanlarla eyni vaxtda tətbiq edildikdə, tofasitinibin təsiri artır. Buna görə də, bu preparatlarla birləşdirildikdə tofasitinibin dozasını gündə bir dəfə 5 mq-a qədər azaltmaq tövsiyə olunur.

Tolvaptan

CYP3A4 substratı olan tolvaptanın mülayim CYP3A4 inhibitoru olan flukonazol ilə birgə tətbiqi zamanı tolvaptanın məruz qalması əhəmiyyətli dərəcədə artır (AUC-də 200%; C_{max}-da 80%), mənfi reaksiyaların əhəmiyyətli dərəcədə artması diurez, susuzlaşdırma və kəskin böyrək çatışmazlıq riskini artırır. Eyni vaxtda istifadə edildikdə, tolvaptanın dozası tolvaptanın reseptinə dair məlumatda göstəriləni kimi azaldılmalı və tolvaptanın istifadəsi ilə bağlı hər hansı əlavə reaksiyalar üçün xəstə tez-tez nəzarətdə saxlanılmalıdır.

Vinka alkaloidləri

Öyrənilməməsinə baxmayaraq, flukonazol vinka alkaloidlərinin (məsələn, vinkristin və vinblastin) plazma səviyyələrini artırma və neyrotoksikliyə səbəb ola bilər ki, bu da CYP3A4-ə inhibitor təsiri ola bilər.

A vitamini

Eyni vaxtda flukonazol və transretinoy turşusu (A vitamininin turş forması) qəbul edən pasiyentdə mərkəzi sinir sistemində baş beyinin psevdotumoru kimi əlavə reaksiyalar aşkarlanıb. Bu hal flukonazolun qəbulu dayandırıldıqdan sonra aradan qalxır. Bu preparatları, mərkəzi sinir sistemində baş verə biləcək əlavə reaksiyaları nəzərə almaqla, birgə qəbul etmək olar.

Vorikonazol (CYP3A4, CYP2C19 və CYP2C9 inhibitoru)

Eyni zamanda vorikonazol (birinci gün 400 mq 12 saatdan bir, sonra 2,5 gün müddətində 200 mq 12 saatdan bir) və peroral flukonazol (birinci gün ərzində 400 mq, sonra 4 gün müddətində 200 mq hər 24 saatdan bir) daxilə qəbul edildikdə vorikonazolun $C_{\max}$ və AUC_{τ} göstəricisi orta hesabla müvafiq olaraq, 57%-ə (90% Eİ: 20%; 107%) və 79%-ə (90% Eİ: 40%; 128%) qədər yüksəlir. Vorikonazolu flukonazoldan sonra istifadə etdikdə vorikonazolla əlaqəli əlavə təsirlərin inkişaf etməsinə nəzarət etmək lazımdır.

Zidovudin

Flukonazol zidovudinin $C_{\max}$ və AUC göstəricisini müvafiq olaraq 84% və 74% yüksəldir ki, bu da zidovudinin klirensinin peroral istifadə zamanı təxminən 45% aşağı düşməsi ilə izah edilir. Flukonazol və zidovudin kombinasiyasının istifadəsindən sonra zidovudinin $T_{1/2}$ 128% uzanır. Zidovudinin istifadəsi ilə əlaqədar meydana çıxan əlavə təsirlərin inkişaf etməsinin qarşısını almaq üçün bu dərman vasitələrinin kombinasiyasını qəbul edən pasiyentlərə nəzarət etmək lazımdır. Zidovudinin dozasını aşağı salmaq tələb oluna bilər.

Azitromisin

Azitromisin və flukonazolu müvafiq olaraq 1200 mq və 800 mq dozalarda eyni vaxtda daxilə qəbul etdikdə əhəmiyyətli farmakokinetik qarşılıqlı təsir aşkar olunmayıb.

Peroral kontraseptivlər

50 mq dozada flukonazol qəbul edildikdə hormonların səviyyəsinə heç bir təsir qeydə alınmayıb. Lakin, sutkada 200 mq dozada flukonazol qəbulu etinilestradiolun AUC göstəricisini 40%, levonorgestrelin AUC göstəricisini 24% yüksəldir. Bu onu göstərir ki, müəyyən müddət göstərilən dozalarda flukonazol istifadə etdikdə o, kombinə edilmiş peroral kontraseptiv preparatların effektivliyinə təsir göstərmir.

Hamiləlik və ya laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Müşahidəli bir tədqiqat, hamiləliyin I trimestrində flukonazol ilə müalicə olunan qadınlarda spontan abort riskinin artdığını irəli sürmüşdür.

Koksidioidozun müalicəsi üçün minimum 3 və daha çox ay müddətində yüksək dozalarda (400-800 mq/sutka) flukonazol qəbul edən anaların yenidoğulmuş körpələrində çoxsaylı anadangəlmə patologiyaların (braxisefaliya, xarici qulağın displaziyası, ön əmgəyin hədsiz böyüməsi, budun əyilməsi, çiyin-dirsək oynaqının sinostozu daxil olmaqla) aşkar olunması barədə məlumatlar vardır. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda reproduktiv toksiklik müşahidə edilmişdir.

Hamiləlik dövründə, həddən artıq zərurət yaranmadığı hallarda, flukonazolun adi dozalarını və qısamüddətli müalicə kurslarını təyin etmək olmaz. Hamiləlik dövründə, həyat üçün təhlükəli infeksiyaların müalicəsi istisna olmaqla, flukonazolu yüksək dozalarda və/və ya uzunmüddətli müalicə kursları ilə istifadə etmək olmaz.

Laktasiya

Flukonazol ana südünə nüfuz edir. Ana südü ilə qidalandırmanı, 150 mq flukonazolu birdəfəlik istifadə etdikdən sonra, davam etmək olar. Ana südü ilə qidalandırmanı, flukonazolu yüksək dozalarda və ya çoxsaylı istifadədən sonra davam etmək tövsiyə edilmir.

Reproduktivlik/ Fertillik

Flukonazol erkək və dişi siçanlarda fertilliyə təsir göstərməyib.

Nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Preparatın nəqliyyat vasitələrini və digər təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsirinin öyrənilməsi istiqamətində tədqiqatlar aparılmayıb. Pasientləri, preparatın istifadəsi nəticəsində baş

verə biləcək başgicəllənmə və qıcolmalar barədə məlumatlandırmaq lazımdır. Preparatla müalicə zamanı başgicəllənmə və qıcolmalar yaranarsa, pasiyentlər nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarə etməməlidir.

İstifadə qaydası və dozası

Daxilə qəbul edilir. Preparatın istifadəsi qida qəbulundan asılı deyil. Flukonazolun sutkalıq dozası göbələk infeksiyasının növündən və xəstəliyin ağırlığından asılıdır. Preparatı təkrar istifadə etməyə zərurət yarandıqda, müalicəni göbələk infeksiyasının fəallığının klinik və laborator göstəricilərinin tam itməsinə qədər davam etmək lazımdır.

Böyükələr

İstifadəsinə göstərişlər		İstifadə qaydası	Müalicə dövrü
Kriptokokoz	Kriptokok meningitin müalicəsi.	Yükləyici dozası birinci gün 400 mq Dəstəkləyici doza 200-400 mq gündə 1 dəfə	Müalicə müddəti ən azı 6-8 həftədir. Həyat üçün təhlükəli infeksiyalarda sutkalıq dozanı 800 mq qədər artırmaq olar.
	İnkişaf etmə riski yüksək olan pasiyentlərdə kriptokok meningitin residivlərinin profilaktikası üçün	200 mq gündə 1 dəfə.	200 mq gündə 1 dəfə Müalicənin müddəti məhdudlaşdırılmır.
Koksidioidomikoz		200-400 mq gündə 1 dəfə	Müalicə müddəti xəstənin vəziyyətindən asılı olaraq 11-24 ay və ondan artıq ola bilər. İnfeksiyanın bəzi formalarının müalicəsi üçün, xüsusən meningitin müalicəsi üçün, sutkada 800 mq flukonazol qəbul etmək məqsəduyğun hesab edilir.
İnvaziv kandidozlar		Müalicənin birinci günü yükləyici doza 800 mq Dəstəkləyici doza 400 mq gündə 1 dəfə	Ümumilikdə, kandidemiyanın tövsiyə olunan müalicə müddəti qan kulturasının mənfi nəticələri əldə olunandan, xəstəliyin əlamətləri və kandidemiyanın əlamətləri, simptomları aradan qalxandan sonra 2 həftədir.
Selikli qışaların kandidozu	Ağız-udlaq kandidozu	Müalicənin birinci günü yükləyici doza 200-400 mq Dəstəkləyici doza 100-200 mq gündə 1 dəfə	Müalicə müddəti 7-21 gündür (remissiya əldə olunana qədər). Ağır immunodefisitdən əziyyət çəkən pasiyentlərdə müalicə müddəti artırıla bilər.
	Qida borusu kandidozu	Yükləyici doza birinci gün 200-400 mq Dəstəkləyici doza 100-200 mq gündə 1 dəfə	Müalicə müddəti 14-30 gündür (remissiya əldə olunana qədər), lakin ağır immunodefisitdən əziyyət çəkən pasiyentlərdə müalicə müddəti artırıla bilər.
	Kandiduriya	200-400 mq gündə 1 dəfə	7-21 gün. Ağır immunodefisitdən əziyyət çəkən pasiyentlərdə müalicə müddəti artırıla bilər.
	Xronik atrofik kandidoz	50 mq gündə 1 dəfə	14 gün
	Dəri və selikli qışaların xroniki kandidozu	50-100 mq gündə 1 dəfə	28 günə qədər. Doza xəstəliyin ağırlığından və infeksiyanın növündən asılı olaraq və ya immunodefisit olarsa, artırıla bilər.
Selikli qışaların			

kandidozunun inkişaf etmə riski yüksək olan HIV infeksiyalı pasiyentlərdə residivlərin qarşısının alınması	Ağız-udlaq kandidozu	100-200 mq gündə 1 dəfə və ya həftədə 3 dəfə 200 mq	Xroniki immuno-supressiv pasiyentlərdə müalicənin müddəti məhdudlaşdırılır.
	Qida borusu kandidozu	100-200 mq gündə 1 dəfə və ya həftədə 3 dəfə 200 mq	Xroniki immunosupressiv pasiyentlərdə müalicənin müddəti məhdudlaşdırılır.
Genital kandidoz	Kəskin vaginal kandidoz	150 mq	Tək doza
	Kandidoz balanit		
	Vaginal kandidozların residivlərinin müalicə və profilaktikası (ildə 4 və daha çox residiv)	3 gündən bir 150 mq olmaqla, cəmi 3 doza (müalicənin 1-ci, 4-cü və 7-ci günləri) sonra həftədə bir dəfə 150 mq olmaqla, dəstəkləyici doza qəbul edilir.	Dəstəkləyici müalicə – 6 ay
Dermatomikozlar	- tinea pedis, - tinea corporis, - tinea cruris, Candida infections	150 mq həftədə 1 dəfə və ya 50 mq gündə 1 dəfə	2-4 həftə, <i>tinea pedis</i> əgər ehtiyac olarsa 6 həftəyə qədər davam edə bilər.
	<i>tinea versicolor</i>	300 mq-400 mq həftədə 1 dəfə	1-3 həftə
		50 mq gündə 1 dəfə	2-4 həftə
	Onixomikoz (<i>tinea unguium</i>)	150 mq həftədə 1 dəfə	İnfeksiyalaşmış dırnağın yerində sağlam dırnaq çıxana qədər müalicə davam etdirilməlidir. Əllərin və ayaqların barmaqlarında sağlam dırnaqların yenidən böyüməsi üçün müvafiq olaraq, 3-6 ay və 6-12 ay vaxt lazımdır. Lakin bu müddət hər pasiyent üçün fərdi və müxtəlifdir və xəstənin yaşından asılıdır. Dırnaqların xroniki infeksiyalarının uzunmüddətli uğurlu müalicəsindən sonra belə dırnağın forması dəyişmiş qala bilər.
	Uzunmüddət neytropeniyalı pasiyentlərdə kandidoz infeksiyalarının profilaktikası.	200-400 mq gündə 1 dəfə	Müalicəyə gözlənilən neytropeniyanın qeydə alınmasından bir neçə gün əvvəl başlanmalı və qanda neytrofillərin miqdarı $1000/\text{mm}^3$ qədər artdıqdan sonra 7 gün ərzində davam edilməlidir.

Yaşlı pasiyentlər

Doza böyrəklərin funksional vəziyyətindən asılı olaraq, tənzimlənməlidir.

Böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlər

Flukonazol dəyişdirilməmiş şəkildə sidiklə xaric olunur.

Birdəfəlik qəbulda flukonazolun dozasını korreksiya etmək lazım deyil. Böyrək funksiyalarının patologiyası olan xəstələrdə (o cümlədən, uşaqlarda) preparatın dəfələrlə təkrar yeridilməsi tələb olunduqda terapevtik göstərişlərdən asılı olaraq müalicənin birinci günü başlanğıc doza 50-400 mq təyin olunur. Bundan sonra sutkalıq doza (terapevtik göstərişlərdən asılı olaraq) aşağıdakı cədvələ əsasən hesablanır.

Kreatinin klirensi	Təvsiyə edilən dozanın faizi
> 50	100%
≤ 50 (dializsiz)	50%
Hemodializ	hər hemodializdən sonra 100%

Mütəmadi dializ müalicəsində olan pasiyentlər, hər dializ seansından sonra məsləhət görülən ozanın 100%-ni qəbul etməlidirlər. Dializ aparılmayan gün, kreatinin klirensinin səviyyəsindən asılı olaraq, korreksiya olunmuş doza təyin olunur.

Qaraciyərin funksional pozğunluğu olan pasiyentlər

Bu kateqoriyadan olan xəstələrdə flukonazolun istifadəsi barədə məlumat olmadığı üçün, preparat qaraciyər xəstəliklərindən əziyyət çəkən pasiyentlərə ehtiyatla təyin olunur.

Pediatrik populyasiya

Uşaqlarda gündəlik maksimum doza 400 mq artıq olmamalıdır.

Yetkinlərdə oxşar infeksiyalarda olduğu kimi, müalicənin müddəti klinik və mikoloji reaksiyaya əsaslanır. Flukonazol birdəfəlik gündəlik doza şəklində verilir.

Böyrək funksiyası pozulmuş pediatrik xəstələr üçün "Böyrək çatışmazlığı" bölməsinə baxın. Böyrək çatışmazlığı olan uşaqlarda flukonazolun farmakokinetikası öyrənilməmişdir (tez-tez ilk növbədə böyrək çatışmazlığı olan "Müddətli yeni doğulmuş körpələr" üçün aşağıya baxın).

Körpələr və uşaqlar (28 gündən 11 yaşa qədər)

Göstəriş	Doza	Təvsiyələr
Selikli qışanın kandidozu	İlkin doza: 6 mq/kq Sonrakı doza: gündə bir dəfə 3 mq/kq	Stabil vəziyyətə daha tez nail olmaq üçün ilkin doza ilk gündə istifadə oluna bilər
İnvaziv kandidoz Kriptokok meningit	Doza: gündə bir dəfə 6-12 mq/kq	Xəstəliyin şiddətindən asılı olaraq
Təkrarlanma riski yüksək olan uşaqlarda kriptokok meningitin residivinin qarşısını almaq üçün baxım terapiyası	Doza: gündə bir dəfə 6 mq/kq	Xəstəliyin şiddətindən asılı olaraq
İmmun çatışmazlığı olan xəstələrdə Candidanın profilaktikası	Doza: gündə bir dəfə 3-12 mq/kq	İnduksiya edilmiş neytropeniyanın şiddətindən və müddətindən asılı olaraq (bax: "Yetkinlər üçün doza").

Yeniyetmələr (12 yaşdan 17 yaşa qədər)

Çəki və pubertal inkişafdan asılı olaraq, həkim hansı dozanın (böyüklər və ya uşaqlar) daha uyğun olduğunu qiymətləndirməlidir. Klinik məlumatlar göstərir ki, uşaqlarda flukonazol klirensi böyüklərə nisbətən daha yüksəkdir. Yetkinlərdə 100, 200 və 400 mq doza uşaqlarda 3, 6 və 12 mq/kq dozaya uyğun gəlir ki, müqayisə edilə bilən sistemli təsir əldə edilir.

Pediatrik populyasiyada genital kandidozun təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir. Digər pediatrik göstərişlər üçün mövcud təhlükəsizlik məlumatları bölmə 4.8-də təsvir edilmişdir. Yeniyetmələrdə (12 yaşdan 17 yaşa qədər) genital kandidozun müalicəsi zəruridirsə, doza böyüklərdəki kimi olmalıdır.

Yeni doğulmuş körpələr (0-27 gün)

Yenidoğulmuşlar flukonazolu yavaş-yavaş xaric edirlər. Yenidoğulmuşlarda bu dozaları təsdiqlənməsi üçün farmakokinetik məlumatlar azdır.

Yaş qrupu	Doza	Təvsiyə
Yeni doğulmuş körpələr (0-14 gün)	Körpələr və uşaqlar üçün eyni mq/kq doza hər 72 saatdan bir verilməlidir	Hər 72 saatdan bir 12 mq/kq maksimum doza keçməməlidir
Yeni doğulmuş körpələr 15-ci gündən 27-ci günü kimi	Eyni mq/kq doza körpələrə və uşaqlara hər 48 saatdan bir verilməlidir	Maksimum doza hər dəfə 12 mq/kq 48 saatdan çox olmamalıdır

Flukonazol ya oral şəklində (kapsulalar və oral suspenziyanı düzəltmək üçün toz) və ya venadaxili (infuziya üçün məhlul) yolu ilə tətbiq oluna bilər. Tətbiq olan üsul xəstənin klinik vəziyyətindən asılıdır. Venadaxili qəbuldan oral qəbula və ya əksinə keçid zamanı gündəlik dozanın dəyişdirilməsinə ehtiyac yoxdur.

Həkim yaşa, çəkiyə və dozaya görə ən uyğun dərman formasını və təsir gücü təyin etməlidir. Kapsul forması körpələrdə və kiçik uşaqlarda istifadə üçün uyğunlaşdırılmamışdır. Bu pasiyentlər üçün daha uyğun olan flukonazolun şifahi maye formulaları mövcuddur. Kapsullar qida qəbulundan asılı olmayaraq bütöv şəkildə udulmalıdır.

Əlavə təsirləri

Əlavə təsirlər onların *rastgəlmə tezliyinə* görə aşağıdakı kimi təsnif olunur: çox tez-tez ($> 1/10$), tez-tez ($> 1/100$ və $< 1/10$), bəzən ($> 1/1000$ və $< 1/100$), nadir ($> 1/10000$ və $< 1/1000$), çox nadir ($< 1/10000$), məlum olmayan tezlikdə (əldə olan məlumatlara əsasən *tezliyini* təyin etmək mümkün olmur).

Ən çox rast gəlinən əlavə təsirlərə başağrısı, qarında ağrı, diareya, ürəkbulanma, qusma, ALT, AST dəyərlərinin artması, qələvi fosfatazanın səviyyəsinin artması, səpgi aiddir.

Qan və limfa sistemində baş verən pozuntular

Bəzən: anemiya.

Nadir hallarda: aqranulositoz, leykopeniya, neytropeniya, trombositopeniya.

İmmun sistemdə baş verən pozuntular

Nadir hallarda: anafilaksiya.

Metabolik və qidalanma pozuntuları

Bəzən: iştahanın azalması.

Nadir hallarda: hipertriqliseridemiya, hiperxolesterinemiyə, hipokaliemiya.

Psixi pozuntular

Bəzən: yuxusuzluq, yuxululuq.

Sinir sistemində baş verən pozuntular

Tez-tez: başağrı

Bəzən: qıcolmalar, başgicəllənmə, paresteziyalar, dadın dəyişməsi.

Nadir hallarda: tremor.

Əşitmə orqanlarına və vestibulyar aparatda baş verən pozuntular

Bəzən: vertiqo.

Ürək damar sistemində baş verən pozuntular

Nadir hallarda: *Torsades de pointes*, QT intervalının uzanması.

Mədə-bağırsaq sistemində baş verən pozuntular

Tez-tez: qarın nahiyyəsində ağrı, diareya, ürəkbulanma, qusma.

Bəzən: qəbizlik, dispepsiya, meteorizm, ağızda quruluq.

Hepatobiliar sistemdə baş verən pozuntular

Tez-tez: alaninaminotransferazanın (ALT), aspartataminotransferazanın (AST), qələvi fosfatazanın səviyyəsinin artması.

Bəzən: xolestaz, sarılıq, bilirubinin səviyyəsinin yüksəlməsi.

Nadir hallarda: qaraciyər çatışmazlığı, hepatosellülar nekroz, hepatit, hepatosellülar zədələnmələr

Dəri və dərialtı toxumada baş verən pozuntular

Tez-tez: səpgi.

Bəzən: qaşınma, övrə, artmış tərləmə.

Nadir hallarda: toksiki epidermal nekroliz, Stivens-Conson sindromu, kəskin generalizəolunmuş ekzantematoz pustulyoz, eksfoliativ dermatit, angionevrotik ödem, uzun ödəmi, alopesiya

Məlum deyil: eozinofiliya və sistem simptomlarla müşayiət olunan dərman vasitəsi ilə bağlı reaksiyalar.

Dayaq-hərəkət aparatı və birləşdirici toxumada baş verən pozuntular

Bəzən: mialgiya.

Ümumi pozuntular və yeridilmə yerində reaksiyalar

Bəzən: yorğunluq, halsızlıq, asteniya, qızdırma.

Doza həddinin aşılması

Doza həddinin aşılması ilə bağlı hallüsinasiyalar və paranoidal hərəkətlər qeydə alınıb.

Doza həddinin aşılması zamanı simptomatik müalicə təyin edilir (o cümlədən, dəstəkləyici terapiya və lazımdırsa mədənin yuyulması).

Flukonazol əsasən sidiklə xaric olur və sürətləndirilmiş diurez tətbiq edildikdə preparat orqanizmdən tez xaric olur. 3 saat müddətində davam edən hemodializ seansı flukonazolun qanın plazmasında miqdarını təxminən 50% aşağı salır.

Buraxılış forması

1 kapsul blisterdə. 1 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C temperaturdan yüksək olmayan, quru, işıqdan qorunan və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərtləri

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

Biodeal Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

Nalagarh- Ropar Road, Village-Sainimajra, Nalagarh, Distt. Solan (HP), 174101, Hindistan.