|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Mедициналық және фармацевтикалық бақылаукомитеті төрағасының 2022 жылғы «14» сәуір№ N050848 бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН**  |  |
|  |  |  |

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

ФУЦИС® ДТ

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Флуконазол

**Дәрілік түрі, дозасы**

Ұсақталатын таблеткалар, 50 мг

**Фармакотерапиялық тобы**

### Жүйелі пайдалануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған зеңге қарсы препараттар. Триазол туындылары. Флуконазол.

АТХ коды J02AC01

**Қолданылуы**

ФУЦИС®ДТ *ересектерде мынадай ауруларды емдеуге арналған:*

- криптококкты менингит

- кокцидиоидомикоз

### - инвазиялық кандидоз

### - шырышты қабықтардың кандидозы (орофарингеальді кандидозды,    өңеш кандидозын қоса, кандидурия, тері - шырышты қабықтардың созылмалы кандидозы)

- ауыз қуысының созылмалы атрофиялық кандидозы (тіс протездерін пайдаланудан туындаған), егер ауыз қуысының гигиенасы немесе жергілікті емдеу жеткіліксіз болса

- жедел немесе қайталанатын қынаптық кандидоз (жергілікті ем қолдану мүмкін болмағанда)

- кандидозды баланит (жергілікті ем қолдану мүмкін болмағанда)

- табан, кеуденің, шап аумағының микозын қоса, дерматомикозда; сондай-ақ түрлі-түсті (кебек тәрізді) теміреткі және тері кандидозы (жүйелі ем қажет болған жағдайда)

- тырнақ дерматофитиясы (онихомикоз) (басқа заттар қолдану мүмкін

 болмаған жағдайда).

ФУЦИС® ДТ *ересектерде мынадай аурулардың профилактикасы үшін қолданылады:*

- қайталанудың туындау қаупі жоғары науқастардағы криптококкты менингит

* қайталану туындау қаупі жоғары АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде орофарингеальді кандидоз немесе өңеш кандидозы

- қынаптық кандидоздың қайталануы (жылына 4 және одан да көп көріністері)

- ұзаққа созылған нейтропениясы бар пациенттерде (мысалы, химиялық ем қабылдап жүрген қатерлі гематологиялық ісігі бар науқастарда немесе гемопоэздік дің жасушалары трансплантацияланғаннан кейінгі пациенттер үшін) кандидоздық инфекцияларға.

ФУЦИС® ДТ *3-тен 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде мынадай ауруларды емдеу үшін қолданылады:*

- шырышты қабықтардың кандидозын (ауыз-жұтқыншақ кандидозын, өңеш кандидозын) емдеу үшін,

- инвазиялық кандидоз,

- иммунитеті төмен пациенттерде криптококкты менингитте және кандидозды инфекциялар профилактикасы үшін.

ФУЦИС® ДТ даму қаупі жоғары балаларда криптококкты менингиттің қайталануын болдырмау үшін демеуші ем ретінде қолданылуы мүмкін.

Терапия сеппе және басқа зертханалық зерттеулердің нәтижелері белгілі болғанға дейін басталуы мүмкін; алайда, бұл нәтижелер қолжетімді болғаннан кейін инфекцияға қарсы емді тиісті түрде түзету қажет. Зеңге қарсы дәрілерді дұрыс пайдалану туралы ресми нұсқауларды ескеру керек.

**Қолдану басталғанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- флуконазолға, флуконазол құрылымына ұқсас азольді заттарға немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- тәулігіне флуконазолдың 400 мг және одан да жоғары дозасын көп рет қолдану кезінде терфенадинді бір мезгілде қолдану

- цизапридпен, астемизолмен, эритромицинмен, пимозидпен және хинидинмен бір мезгілде қабылдау, өйткені олар *QT* аралығын арттырады және P450 (CYP) 3A4 цитохромы арқылы метаболизденеді

- сирек тұқым қуалайтын галактоза жағымсыздығы мәселесі, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттер

- жүктілік және лактация кезеңі

- 3 жасқа дейінгі балалар.

***Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары***

Флуконазолды қолдану аясында бауыр функциясы көрсеткіштерінің бұзылуы; флуконазолды қолдану аясында беткейлік зеңдік инфекциялар және инвазиялық/жүйелік зеңдік инфекциялары бар науқастарда бөртпелердің пайда болуы; терфенадинді және флуконазолды тәулігіне 400 мг-ден аз дозада бір мезгілде қолдану; көптеген қауіп факторлары бар науқастарда потенциалды проаритмиялық жағдайлар (жүректің органикалық аурулары, электролиттік теңгерімнің бұзылулары және осыған ұқсас бұзылулардың дамуына ықпал ететін қатар жүргізілетін ем).

Егер зеңдік инфекция емдеуге көнбесе, зеңге қарсы баламалы ем қажет болуы мүмкін.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

Төменде көрсетілген дәрілік заттармен біріктіріп қолдануға болмайды:

Цизаприд: Флуконазол мен цизапридті бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде жүрек тарапынан жағымсыз реакциялардың, соның ішінде пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардияның дамығаны жөнінде мәлімделді. Бақыланған зерттеу нәтижелері тәулігіне 1 рет 200 мг флуконазолды және тәулігіне 4 рет 20 мг цизапридті бір мезгілде қолданудың қан плазмасында цизаприд деңгейінің едәуір жоғарылауына және  *QT* аралығының ұзаруына әкелгенін көрсетті. Флуконазол мен цизапридті бір мезгілде қолдануға болмайды.

Терфенадин: зеңге қарсы азолды дәрілік заттарды терфенадинмен бір мезгілде қолданып жүрген пациенттерде *QT* аралығының ұзаруынан туындаған жүректің ауыр аритмияларының даму жағдайлары бар болғандықтан, осы препараттардың өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілді. Бір зерттеу барысында тәулігіне 200 мг доза флуконазолды қолданғанда *QT* аралығының ұзаруы байқалған жоқ. Флуконазолды тәулігіне 400 және 800 мг дозаларда қолдануға қатысты басқа зерттеу деректері флуконазолды тәулігіне ≥400 мг дозада қабылдау осы препараттарды бір мезгілде қолданғанда қан плазмасында терфенадин деңгейін едәуір жоғарылататынын көрсетті. Тәулігіне ≥400 мг доза флуконазолды терфенадинмен біріктіріп қолдануға болмайды. Тәулігіне <400 мг доза флуконазолды терфенадинмен бір мезгілде қолданғанда пациенттің жағдайына мұқият мониторинг жүргізген жөн.

Астемизол: флуконазол мен астемизолды біріктіріп қолдану астемизолдың клиренсін төмендетуі мүмкін. Осыдан туындаған қан плазмасындағы астемизол концентрациясының жоғарылауы *QT* аралығының ұзаруына және сирек жағдайларда пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардияға әкеп соғуы мүмкін. Флуконазол мен астемизолды бір мезгілде қолдануға болмайды.

Пимозид: Тиісті in vitro және in vivo зерттеулері жүргізілмесе де, флуконазол мен пимозидті біріктіріп қолдану пимозид метаболизмінің бәсеңдеуіне әкелуі мүмкін. Қан плазмасында пимозид концентрациясының жоғарылауы *QT*аралығын ұзартуы және сирек жағдайларда пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардияның дамуына әкеп соғуы мүмкін.   Флуконазол мен пимозидті бір мезгілде қолдануға болмайды.

Хинидин: флуконазол мен хинидинді біріктіріп қолдану хинидин метаболизмінің бәсеңдеуіне әкелуі мүмкін, дегенмен *in vitro* және *in vivo* тиісті зерттеулер жүргізілмеген. Қан плазмасында хинидин концентрациясының жоғарылауы *QT*аралығын ұзартуы және сирек жағдайларда пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардияның дамуына әкелуі мүмкін. Флуконазол мен хинидинді бір мезгілде қолдануға болмайды.

Эритромицин: флуконазол мен эритромицинді бір мезгілде қолдану кардиоуыттылықтың (*QT* аралығының ұзаруы, пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардия) даму қаупінің жоғарылауына әлеуетті түрде әкеп соғады және, соның салдары ретінде, жүректен кенет өліп кетуге әкелуі мүмкін. Флуконазол мен эритромицинді бір мезгілде қолдануға болмайды.

*Флуконазолды және төменде көрсетілген дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану ұсынылмайды:*

Галофантрин: Флуконазол CYP3A4 бәсеңдеуі есебінен қан плазмасындағы галофантрин концентрациясының жоғарылауын туындатуы мүмкін. Флуконазол мен галофантринді бір мезгілде қолдану кардиоуыттылықтың (*QT* аралығының ұзаруы, пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардия) даму қаупінің жоғарылауына әлеуетті түрде әкеп соғады және, соның салдары ретінде, жүректен кенет өліп кетуге әкелуі мүмкін.  Осы дәрілік заттарды біріктіріп қолдануға жол бермеген жөн.
Амиодарон: Флуконазол мен амиодаронды бір мезгілде қолдану QT аралығының ұзаруымен қатар жүруі мүмкін. Екі препараттың, әсіресе флуконазолдың жоғары дозаларда (800 мг) үйлесуінде сақ болу керек.

*Флуконазолды және төменде көрсетілген дәрілік заттарды біріктіріп қолдану сақтықты және дозаларды түзетуді қажет етеді:*

Басқа дәрілік заттардың флуконазолға әсері

Рифампицин: Флуконазол мен рифампицинді бір мезгілде қолдану флуконазолдың AUC мәнінің 25%-ға азаюына және жартылай шығарылу кезеңінің 20%-ға қысқаруына әкелді. Сондықтан рифампицин қабылдайтын пациенттер үшін флуконазол дозасын арттырудың орындылығын қарастырған жөн.

Өзара әрекеттесулеріне жүргізілген зерттеулер флуконазолды тамақпен, циметидинмен, антацидтермен бір мезгілде қабылдау немесе сүйек кемігін ауыстырып салу үшін әрі қарай бүкіл денені сәулелендіру  флуконазолдың сіңуіне, оны ішу арқылы қолданғанда, клиникалық тұрғыдан маңызды ықпалының жоқтығын көрсетті.

Гидрохлоротиазид: Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерге жүргізілген зерттеулер флуконазол қабылдап жүрген дені сау еріктілерде гидрохлортиазидтің көп реттік дозаларын бір мезгілде қолдану соңғысының қан плазмасындағы концентрациясының 40%-ға жоғарылауына әкелгенін анықтады. Мұндай әрекеттесудің әсері диуретиктерді бір мезгілде қабылдап жүрген субъектілерде флуконазолдың дозалану режимін өзгертудің қажеттілігіне себеп болмауы тиіс.

Флуконазолдың басқа дәрілік заттарға әсері:

Флуконазол P450 (CYP) цитохромының 2C9 изоферментінің күшті тежегіші және CYP3A4 изоферментінің орташа тежегіші болып табылады. Флуконазол сонымен қатар CYP2C19 изоферментінің де тежегіші болып табылады. Төменде сипатталған белгіленген/құжатты түрде дәлелденген өзара әрекеттесулерден басқа, флуконазолмен бір мезгілде қолданғанда CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 арқылы метаболизденетін басқа да қосылыстардың қан плазмасындағы концентрацияларының жоғарылау қаупі бар. Сондықтан препараттардың мұндай біріктірілімдерін сақтықпен қолданған жөн; мұндайда пациенттердің жағдайларын мұқият қадағалау қажет. Флуконазолдың ферменттерді бәсеңдететін әсері, жартылай шығарылу кезеңінің ұзақтығына байланысты, флуконазолды қолдануды тоқтатқаннан кейін 4–5 тәулік бойы сақталады.

Альфентанил: 400 мг доза флуконазолды және 20 мкг/кг доза альфентанилді вена ішіне бір мезгілде қолданғанда, CYP3A4 тежелуінен болуы мүмкін, дені сау еріктілерде AUC10 мәнінің екі есе артқаны байқалды.

Альфентанил дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол амитриптилиннің және нортриптилиннің әсерін күшейтеді. Біріктірілген емнің бас кезінде және емдеуден кейін 1 аптадан соң 5-нортриптилиннің және/немесе S-амитриптилиннің концентрацияларын анықтау ұсынылады Қажет болған кезде амитриптилин/нортриптилин дозасын түзеткен жөн.

Амфотерицин В: Иммунитеті қалыпты және төмен, инфекция жұқтырған тышқандарға флуконазол мен В амфотерицинді бір мезгілде қолдану мынадай нәтижеге әкелді: *C. аlbicans* жүйелі инфекциясында зеңге қарсы аздаған аддитивті әсері білінді, бассүйекішілік *Cryptococcus neoformans* инфекцияларында өзара әрекеттесулер болған жоқ және *A. fumigatus жүйелі инфекцияларында екі препараттың антагонизмі.* Осы зерттеулер барысында алынған нәтижелердің клиникалық маңызы белгісіз.

Антикоагулянттар: Постмаркетингтік қолдану тәжірибесі зеңге қарсы басқа азолды дәрілерді қолданғанда да,  флуконазол мен варфаринді бір мезгілде қабылдағанда да протромбин уақытының артуымен біріккен қан кетулердің (гематомалар, мұрыннан қан кету, асқазан-ішектік қан кетулер, гематурия және мелена) дамығаны жөнінде мәлімделгенін көрсетті. Флуконазол мен варфаринді бір мезгілде қолданғанда, CYP2С9 арқылы варфарин метаболизмінің бәсеңдеуі салдарынан, протромбин уақытының екі есе артуы байқалды. Кумаринді қатардың антикоагулянттары немесе индандионды антикоагулянттарды флуконазолмен бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде протромбин уақытын мұқият бақылаған жөн. Антикоагулянттың дозасын түзету қажет етілуі мүмкін.

Бензодиазепиндер (қысқа әсерлі), мысалы мидазолам, триазолам: Мидазоламды пероральді қолданудан кейін флуконазолды тағайындау мидазолам концентрациясының едәуір жоғарылауына және психомоторлы әсерлердің күшеюіне әкелді. 200 мг доза флуконазолды және 7,5 мг доза мидазоламды бір мезгілде пероральді қолдану AUC мәнінің және жартылай шығарылу кезеңінің, сәйкесінше, 3,7 және 2,2 есе артуына әкелді. Тәулігіне 200 мг доза флуконазолды және 0,25 мг триазоламды пероральді қолдану триазолам AUC мәнінің және жартылай шығарылу кезеңінің, сәйкесінше, 4,4 және 2,3 есе артуына әкелді. Флуконазол мен триазоламды бір мезгілде қолданғанда триазолам әсерінің көтермеленуі және ұзаққа созылуы байқалды.
Егер флуконазолмен емдеу курсынан өтіп жатқан пациентке бір мезгілде бензодиазепиндермен ем тағайындау қажет болса, соңғысының дозасын төмендетіп, пациенттің жай-күйін мұқият бақылау керек.

Карбамазепин: Флуконазол карбамазепиннің метаболизмін тежейді және қан сарысуындағы карбамазепин деңгейінің 30%-ға артуына әкеледі. Карбамазепиннің уыттылық көріністерін дамыту қаупі бар. Карбамазепиннің дозасын, оның концентрациясының деңгейіне және препараттың әсеріне байланысты, түзету қажет болуы мүмкін.

Кальций өзектерінің блокаторлары: Кальцийдің кейбір антагонистері (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил және фелодипин) CYP3A4 ферментімен метаболизденеді. Флуконазол әлеуетті түрде кальций өзектері блокаторларының жүйелі экспозициясын арттыруы мүмкін. Жағымсыз реакциялардың дамуын мұқият қадағалау ұсынылады.

Целекоксиб: Флуконазолды (тәулігіне 200 мг) және целекоксибті (200 мг) бір мезгілде қолданғанда целекоксибтің Cmax және AUC мәндері, сәйкесінше, 68%-ға және 134%-ға артты. Целекоксиб пен флуконазолды бір мезгілде қолданғанда целекоксибтің дозасын екі есе төмендету қажет болуы мүмкін.

Циклофосфамид: Циклофосфамид пен флуконазолды бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы билирубин мен креатинин деңгейінің жоғарылауына әкеледі. Қан плазмасындағы билирубин мен креатинин концентрацияларының жоғарылау қаупін ескеріп, бұл препараттарды бір мезгілде қолдануға болады.

Фентанил: Фентанил мен флуконазолдың ықтимал өзара әрекеттесуіне байланысты, фентанилмен уыттану салдарынан, өліммен аяқталған бір жағдай мәлімделді. Бұған қоса, дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде флуконазол   фентанилдің элиминациясын едәуір баяулатқанын көрсетті. Фентанил концентрациясының жоғарылауы тыныстың тарылуына әкеп соғуы мүмкін. Тыныс алу жеткіліксіздігінің әлеуетті даму қаупі бар болғандықтан, пациенттің жағдайын мұқият қадағалаған жөн. Фентанил дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштері: Флуконазолды және CYP3A4  арқылы метаболизденетін ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін (аторвастатин және симвастатин) немесе CYP2C9 арқылы метаболизденетін ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін (флувастатин) бір мезгілде қолдану миопатияның және рабдомиолиздің даму қаупін арттырады. Осы препараттарды бір мезгілде қолдану қажет болғанда миопатия және рабдомиолиз симптомдарының пайда болуына қатысты пациентті мұқият қадағалаған және креатинкиназа деңгейіне мониторинг жүргізген жөн. Креатинкиаза деңгейі жоғарылаған жағдайда, сондай-ақ миопатия/рабдомиолиз диагностикаланғанда немесе оған күдіктенгенде ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін қолдануды тоқтату керек.

Ибрутиниб:флуконазол сияқты орташа CYP3A4 ингибиторлары плазмадағы Ибрутиниб концентрациясын арттырады және уыттылық қаупін арттыруы мүмкін. Егер препараттарды біріктіріп қолдануды болдырмау мүмкін болмаса, тежегішті қолдану кезеңінде тәулігіне бір рет (2 капсула) 280 мг дейін ибрутиниб дозасын азайту және мұқият клиникалық мониторингті қамтамасыз ету қажет.

Ивакафтор: ивакафтормен, муковисцидозда трансжарғақша өткізгіштігінің реттегішімен бір мезгілде қолданғанда ивафактордың концентрациясы 3 есе және гидроксиметил-ивакафтордың концентрациясы (М1) 1,9 есе артты.   Флуконазол және эритромицин сияқты CYP3A ферментінің орта тежегіштерін бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде ивакафтордың дозасын тәулігіне 150 мг-ге дейін төмендету ұсынылады.

Олапариб: флуконазол сияқты CYP3A4 орташа тежегіштері олапарибтің плазмадағы концентрациясын арттырады. Бір мезгілде пайдалану ұсынылмайды. Егер препараттарды біріктіріп қолдануды болдырмау мүмкін болмаса, олапариб дозасын тәулігіне екі рет 200 мг-ға дейін азайту қажет.

Иммуносупрессорлар (мысалы, циклоспорин, эверолимус, сиролимус және такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол циклоспориннің концентрациясын және AUC мәнін едәуір арттырады. Тәулігіне 200 мг доза флуконазолды және тәулігіне 2,7 мг/кг доза циклоспоринді бір мезгілде қолданғанда циклоспориннің AUC мәнінің 1,8 есе артқаны тіркелді. Бұл препараттарды циклоспориннің дозасын концентрациясына байланысты төмендеткен жағдайда бір мезгілде қолдануға болады.
Эверолимус:*in vitro* және *in vivo*зерттеулері жүргізілмегенімен, флуконазол CYP3А4 бәсеңдету арқылы қан плазмасында эверолимустың концентрациясын арттыруы мүмкін.

Сиролимус: Флуконазол қан плазмасында сиролимустың концентрациясын CYP3A4 ферментімен және P-гликопротеинмен сиролимустың метаболизмін бәсеңдету жолымен арттыруы мүмкін. Бұл препараттарды сиролимустың дозасын концентрациясына және препараттың әсеріне байланысты түзеткен жағдайда бір мезгілде қолдануға болады.
Такролимус: Флуконазол ішектегі CYP3A4 ферментімен такролимус метаболизмін бәсеңдету арқылы оны пероральді қолданғанда, қан плазмасында такролимустың концентрациясын 5 есе арттыруы мүмкін. Такролимусты в/і қолдану кезінде фармакокинетикада елеулі өзгерістер байқалмаған. Такролимус деңгейінің жоғарылауы нефроуыттылықпен байланысты. Пероральді қолдануға арналған такролимус дозасын такролимус концентрациясына байланысты төмендету керек.

Лозартан: Флуконазол лозартанның метаболизмін  оның белсенді метаболитіне дейін (E3174) бәсеңдетеді, ол негізінен лозартанды қолданған кезде ангиотензин II рецепторларына антагонизмімен жүзеге асады. Пациенттерде АҚ тұрақты мониторингін жүзеге асыру ұсынылады.

Метадон: Флуконазол қан плазмасындағы метадон концентрациясын жоғарылатуы мүмкін. Метадон дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар:  флуконазолмен бір мезгілде қолданғанда, флурбипрофенді ғана қолданған кездегі ұқсас көрсеткіштермен салыстырғанда, флурбипрофеннің Cmax және AUC  мәндері, сәйкесінше, 23 және 81%-ға жоғарылады. Флуконазолды рацемиялық ибупрофенмен (400 мг) бір мезгілде қолданғанда, тек рацемиялық ибупрофенді қолданған кездегі ұқсас көрсеткіштермен салыстырғанда ибупрофеннің фармакологиялық белсенді S–(+) изомерінің Cmax және AUC мәндері, сәйкесінше, 15 және 82%-ға жоғарылады.
Арнайы зерттеулер жүргізілмесе де, флуконазол CYP2C9 арқылы метаболизденетін басқа да ҚҚСП-тің (мысалы, напроксеннің, лорноксикамның, мелоксикамның, диклофенактің) жүйелік экспозициясын арттыруға әлеуетті түрде қабілетті. ҚҚСП-пен байланысты жағымсыз реакцияларға және уытты біліністерге жиі мониторинг жасауды жүзеге асыру ұсынылады. ҚҚСП дозасын түзету керек болуы мүмкін

Фенитоин: Флуконазол бауырдағы фенитоин метаболизмін тежейді. 200 мг флуконазолды және 250 мг фенитоинды в/і көп рет бір мезгілде қолдану фенитоинның AUC24 75%-ға және Сmin 128%-ға артуына әкелді. Осы дәрілік заттарды бір мезгілде қолданғанда фенитоинның уытты әсерінің дамуының бар-жоқтығын анықтау үшін қан плазмасында фенитоинның концентрациясына мониторинг жүргізген жөн.

Преднизон: бауыр трансплантациясынан кейін пациентте преднизонды қолдану аясында флуконазолмен 3 айлық емдеу курсын тоқтатқаннан кейін бүйрекүсті безі қыртысының жедел жеткіліксіздігінің даму жағдайлары жөнінде мәлімделді. Флуконазолды қолдануды тоқтату CYP3A4 белсенділігінің жоғарылауына әкелуі мүмкін, бұл преднизонның метаболизмін жылдамдатты. Флуконазол мен преднизонды ұзақ уақыт бойы біріктіріп қолданған пациенттерді, флуконазолды тоқтатқаннан кейін бүйрекүсті безі қыртысы жеткіліксіздігінің дамуына жол бермеу мақсатында, мұқият қадағалаған жөн.

Рифабутин: Флуконазол қан плазмасында рифабутиннің концентрациясын арттырады, ол рифабутиннің AUС мәнінің 80%-ға артуына әкеледі.             Флуконазол мен рифабутинді бір мезгілде қолданғанда увеиттің даму жағдайлары жөнінде мәлімделді. Дәрілік заттардың осындай біріктірілімін қолданған кезде рифабутиннің уытты әсерінің симптомдарын ескерген жөн.

Саквинавир: Флуконазол бауырда саквинавирдің метаболизмін CYP3A4 ферментімен бәсеңдету және P-гликопротеинді тежеу жолымен саквинавирдің AUC және Cmax  мәндерін, сәйкесінше, шамамен 50%-ға және 55%-ға арттырады. Саквинавирмен/ритонавирмен өзара әрекеттесулері зерттелген жоқ, сондықтан олар айқынырақ болуы мүмкін. Саквинавирдің дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Сульфонилмочевина туындылары: Флуконазол дені сау еріктілерге бір мезгілде қолданған кезде сульфонилмочевинаның ішуге арналған туындыларының (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид және толбутамид) сарысудан жартылай шығарылу кезеңін ұзартады. Флуконазолмен бір мезгілде қолданғанда қандағы глюкозаға жиі бақылау жүргізу және сульфонилмочевина туындыларының дозасын тиісінше төмендету ұсынылады.

Теофиллин: препараттардың өзара әрекеттесуіне жүргізілген плацебо-бақыланатын зерттеулерде 14 күн бойы 200 мг флуконазолды қолдану қан плазмасындағы теофиллиннің орташа клиренсінің 18%-ға төмендеуіне әкелді. Теофиллинді жоғары дозаларда қолданып жүрген немесе басқа себептерге байланысты теофиллиннің уытты біліністерінің даму қаупі жоғарылаған пациенттерді, флуконазолды қолданған кезде теофиллиннің уытты әсерлерінің белгілерін анықтау тұрғысынан, мұқият қадағалаған жөн. Уыттылық белгілері пайда болған кезде емдеуді өзгерту керек.

Тофацитиниб: тофацитинибтің әсері тофацитинибті флуконазолмен бірге қолданғанда артады, олар CYP3A4 қалыпты бәсеңдеуіне де, CYP2C19 қатты бәсеңдеуіне де (мысалы, флуконазол) әкеледі, сондықтан осы препараттармен үйлесімде тофацитиниб дозасын күніне бір рет 5 мг-ға дейін төмендету ұсынылады.

Қабіршөп алкалоиды: ФУЦИС® ДТ қабіршөп алкалоидының (мысалы, винкристин және винбластин) плазмалық деңгейлерін арттыруы және CYP3A4-ке тежегіш әсеріне байланысты, нейроуыттылыққа әкелуі мүмкін.

А дәрумені: клиникалық тәжірибеде трансретиной қышқылын (А дәруменінің қышқыл түрі) және флуконазолды бір мезгілде қолданған пациентте ОЖЖ тарапынан мидың жалған ісінулер түріндегі жағымсыз реакциялардың пайда болғаны, флуконазол қабылдауды тоқтатқаннан кейін оның жоғалғаны мәлімделді. Бұл дәрілік заттарды бір мезгілде қолдануға болады, бірақ ОЖЖ тарапынан жағымсыз реакциялар қаупін ескерген жөн.

Вориконазол (CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 изоферменттерінің тежегіші): вориконазолды (алғашқы күні әрбір 12 сағат сайын 400 мг-ден, содан кейін 2,5 күн бойы әрбір  12 сағат сайын 200 мг) және флуконазолды алғашқы күні (400 мг, содан кейін 200 мг-ден 4 күн бойы әрбір 24 сағат сайын) ішке бір мезгілде қолдану дені сау 8 ерікті-еркекте вориконазолдың концентрациясының және AUC мәнінің, сәйкесінше, 57%-ға (90% C1: 20%, 107%) және 79%-ға (90% C1: 40%, 128%) артуына әкелді. Бұл әсер дозаны және/немесе препараттардың кез келгенін қабылдау санын азайтқан кезде сақталатынын көрсетті. Вориконазолды флуконазолдан кейін тікелей қабылдаған кезде вориконазолмен астасқан жағымсыз реакцияларға мониторинг жүргізу ұсынылады.

Зидовудин: Флуконазол зидовудиннің Сmax және AUC мәндерін, сәйкесінше, 84 және 74%-ға арттырады, бұл ішу арқылы қолданған кезде зидовудин клиренсінің шамамен 45%-ға төмендеуінен болады. Флуконазолмен біріктіріп қолданғаннан кейін зидовудиннің жартылай шығарылу кезеңі де шамамен 128%-ға ұзарды. Дәрілік заттардың осындай біріктірілімін қолданып жүрген пациенттерді, зидовудинді қолданумен байланысты жағымсыз реакциялардың дамуына қатысты, бақылауға алған жөн. Зидовудиннің дозасын төмендетудің мақсатқа лайықтылығын қарастыруға болады.

Азитромицин: Дені сау 18 ерікті қатысқан ашық рандомизацияланған үш жақты айқаспалы зерттеу барысында азитромициннің және флуконазолдың, сәйкесінше, 1200 және 800 мг дозаларын бір мезгілде бір реттікпероральді қолданғанда, олардың бір-бірінің фармакокинетикасына ықпалына баға берілді. Ешқандай маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер байқалған жоқ.     Ешқандай маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер байқалған жоқ.

Ішуге арналған контрацептивтер: Ішуге арналған біріктірілген контрацептивтерді және флуконазолдың көп реттік дозасын бірге қолдануға кинетикалық екі зерттеу жүргізілді. Флуконазолдың 50 мг дозасында гормондардың деңгейіне елеулі әсерлері байқалмады, бірақ тәулігіне 200 мг дозада этинил эстрадиолдың және левоноргестрелдің AUC мәндері, сәйкесінше, 40%-ға және 24%-ға артты. Сонымен, флуконазолды осындай дозаларда көп реттік қолдану ішу арқылы қабылданатын біріктірілген контрацептивтердің тиімділігіне ықпалын тигізу мүмкіндігі аз.

***Арнайы ескертулер***

Бастың шаш өскен бөлігінің микозы

Балаларда бастың шаш өскен бөлігінің микозын емдеу үшін флуконазолды зерттеу нәтижелері бойынша, флуконазолдың тиімділігі гризеофульвиндегі осындайдан аспайды, және тиімділігінің жалпы көрсеткіші <20% құрайды. Сондықтан ФУЦИС®ДТ бастың шаш өскен бөлігінің микозын емдеу үшін қолданбаған жөн.

Криптококкоз

Басқа жерге орныққан криптококкозды (мысалы, өкпе криптококкозын және тері криптококкозын) емдеу үшін флуконазолдың тиімділігіне айғақтамалар жеткіліксіз, сондықтан мұндай ауруларды емдеу үшін дозалау жөнінде нұсқаулар жоқ.

Кандидоз

Зерттеулер *Candida* штамдарының инфекциялары *C. albicans-*тен өзгешелерден басым екенін көрсетті. Олар көбінесе флуконазолға төзімділік (мысалы, *C. krusei* және *C. auris*) немесе төмен сезімталдық (*C. glabrata*) көрсетеді. Мұндай инфекциялар флуконазолмен тиімсіз емдеу кезінде зеңге қарсы баламалы емді қажет етуі мүмкін. Дәрігерлерге әртүрлі *Candida* түрлерінің флуконазолға резистенттілігінің таралуын ескеру ұсынылады.

Терең эндемиялық микоздар

Эндемиялық микоздардың паракокцидиоидомикоз, тері-лимфалық споротрихоз және гистоплазмоз сияқты басқа түрлерін емдеу үшін флуконазолдың тиімділігіне айғақтамалар жеткіліксіз, сондықтан мұндай ауруларды емдеу үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар жоқ.

Несеп шығару жүйесі

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде ФУЦИС®ДТ сақтықпен қолданған жөн.

Бүйрекүсті безі қыртысы жеткіліксіздігі

Кетоконазол бүйрекүсті безі қыртысы функциясының жеткіліксіздігіне әкеп соғатыны белгілі, бұны флуконазолға да қатысты айтуға болады, бірақ әрдайым емес. Преднизонмен бір мезгілде қолданумен байланысты бүйрекүсті безі қыртысы жеткіліксіздігі «*Дәрілермен өзара әрекеттесуі»* тармағында сипатталған.

Гепатобилиарлы жүйе

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде ФУЦИС® ДТ сақтықпен қолданған жөн.    ФУЦИС® ДТ препаратын қолдану сирек жағдайларда, негізінен негізгі ауыр сырқаттары бар пациенттерде, өліммен аяқталуды қоса, ауыр гепатоуыттылықтың туындауымен астасты. Гепатоуыттылықтың дамуы флуконазолды қолданумен астасқан жағдайларда, оның препараттың жалпы тәуліктік дозасына, емдеу ұзақтығына, пациенттің жынысына және жасына айқын байланыстылығы байқалған жоқ. Әдетте флуконазолдан туындаған гепатоуыттылық емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды.

Флуконазолды қолданғанда бауырдың функционалдық сынамаларының нәтижелерінде ауытқулар білінген пациенттерді бауырдың неғұрлым ауыр зақымдануының дамуына қатысты мұқият бақылау керек.
Пациенттерді бауырға күрделі ықпал еткенін айғақтауы мүмкін симптомдар (айқын астения, анорексия, үнемі жүректің айнуы, құсу және сарғаю) жөнінде хабардар ету керек. Мұндай жағдайда флуконазолды қолдануды дереу тоқтатқан және дәрігерден кеңес алған жөн.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Кейбір азолдар, соның ішінде флуконазол да, ЭКГ-де *QT* аралығының ұзаруымен астасады. Флуконазол түзеткіш калий өзегінің (Ikr) тогын тежеу арқылы QT аралығының ұзаруын тудырады. Басқа дәрілік заттардан (мысалы, амиодарон) туындаған QT аралығының ұзаруы P450 (CYP) 3A4 цитохромын тежеу арқылы күшейтілуі мүмкін.

Тіркеуден кейінгі бақылауларда флуконазол препаратын қолданғанда  *QT* аралығы ұзаруының және пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардияның өте сирек жағдайлары жөнінде мәлімделді. Мұндай хабарламалар жүректің органикалық зақымдануы, электролиттік алмасудың бұзылуы және өзгерістерге әкелуі мүмкін басқа дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану сияқты көптеген қауіп факторлары біріккен, ауыр сырқаттары бар пациенттерге қатысты болды. Гипокалиемиямен және ауыр жүрек жеткіліксіздігімен ауыратын пациенттерде өмірге қауіп төндіретін қарыншалық аритмия қаупі жоғары.

ФУЦИС®ДТ аритмияның даму қаупі бар пациенттерде сақтықпен қолданған жөн. *QT* аралығын ұзартатын және P450 цитохромының (CYP) 3A4 изоферментінің жәрдемімен метаболизденетін дәрілік заттармен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Галофантрин

Галофантрин CYP3А4 ферментінің субстраты болып табылады және ұсынылған емдік дозаларда *QT* аралығын ұзартады. Галофантринді және флуконазолды бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Дерматологиялық реакциялар

Флуконазолды қолдану кезінде эозинофилиямен және жүйелі біліністермен дәрілік реакцияның (DRESS) дамығаны туралы хабарланды.

Флуконазолды қолдану кезінде Стивенс - Джонсон синдромы және уытты эпидермалық некролиз сияқты эксфолиативтік тері реакциялары дамығаны туралы сирек хабарланды. ЖИТС-пен ауыратын пациенттер көптеген дәрілік заттарды қолданған кезде терінің ауыр реакцияларының дамуына көбірек бейім. Егер беткейлік зеңдік инфекциясы бар пациентте флуконазолды қолданумен астасқан болуы мүмкін бөртпелер пайда болса, препаратты әрі қарай қолдануды тоқтату керек. Егер инвазиялық/жүйелі зеңдік инфекциясы бар пациентте терідегі бөртпелер пайда болса, оның жай-күйін мұқият бақылау керек, ал буллезді бөртпелер немесе полиморфты эритема пайда болған жағдайда флуконазол қолдануды тоқтату керек.

Аса жоғары сезімталдық

Сирек жағдайларда анафилаксиялық реакциялардың дамығаны жөнінде мәлімделді.

Р450 цитохромы

Флуконазол CYP2C9 ферментінің күшті тежегіші және CYP3А4 ферментінің орташа тежегіші болып табылады. Сондай-ақ флуконазол CYP2C19 ферментінің де тежегіші. ФУЦИС®ДТ және CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 қатысуымен метаболизденетін, емдік аясы тар препараттарды бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттердің жағдайын бақылап отырған жөн.

Терфенадин

Терфенадинді және флуконазолды тәулігіне <400 мг дозада бір мезгілде қабылдағанда пациенттің жағдайын мұқият қадағалау керек.

Қосымша заттар.

ФУЦИС®ДТ таблеткаларының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактоза жағымсыздығы мәселесі, Лапп лактаза жеткіліксіздігі және  глюкоза және галактоза мальабсорбциясы сияқты сирек тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

*Жүктілік немесе лактация кезінде*

*Жүктілік*

Обсервациялық зерттеулердің нәтижелері жүктіліктің бірінші триместрі кезінде флуконазол қабылдаған әйелдерде өздігінен болатын түсіктің жоғары қаупін көрсетті.

Анасы үш ай бойы немесе одан ұзағырақ кокцидиоидомикозға байланысты флуконазолдың жоғары (тәулігіне 400 - 800 мг) дозаларымен ем қабылдаған жаңа туған нәрестелерде туа біткен көптеген ауытқулар (соның ішінде брахицефалия, құлақ қалқаны дисплазиясы, маңдай еңбегінің шамадан тыс ұлғаюы, ортан жіліктің қисаюы және иық-кәрі жілік синостозы) тіркелді. Флуконазолды қолдану мен осы жағдайлар арасындағы өзара байланыс белгісіз. Болжамды пайдасы қаупінен елеулі астам жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде флуконазол стандартты дозаларда және қысқа уақыттық ем ретінде қолданылмауы тиіс.

Өмір үшін қауіпті инфекцияларды емдеу жағдайларын қоспағанда, жүктілік кезінде флуконазол үлкен дозаларда және / немесе ұзақ емдеуге қолданбау керек.

*Бала емізу кезінде*

Емшек сүтіндегі ФУЦИС® ДТ концентрациясы оның қан плазмасындағы концентрациясынан төмен. Бала емізуді флуконазолдың 150 мг немесе одан аз стандартты дозасын бір рет қабылдағаннан кейін жалғастыруға болады. Флуконазолдың үлкен дозасын бірнеше рет қолданғаннан немесе үлкен дозасын қабылдаудан кейін емшекпен емізуді жалғастыру ұсынылмайды.

*Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Автомобильді басқарғанда немесе техниканы пайдаланғанда сақтық танытқан жөн.

**Қолдану бойынша ұсынымдар**

***Дозалау режимі***

Флуконазолдың тәуліктік дозасы зеңді инфекцияның түріне және ауырлығына байланысты. Препаратты көп рет қолдану қажет болғанда инфекцияларды емдеуді зеңді инфекциялар белсенділігінің клиникалық және зертханалық біліністері жойылғанша жалғастырған жөн. Емдеу ұзақтығының жеткіліксіздігі белсенді инфекциялық үдерістің қайта жаңғыруына әкеп соғуы мүмкін.

*Ересектер*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Көрсетілімдер** | **Дозалары** | **Емдеу ұзақтығы** |
| **Криптококкоз** | Криптококкты менингитті емдеу | Екпінді доза: 1-ші күні 400 мг.  Кейінгі доза: тәулігіне 200-400 мг | Әдетте кем дегенде 6-8 апта. Өмірге қауіп төндіретін инфекциялар кезінде тәуліктік дозаны 800 мг-ға дейін арттыруға болады |
| Даму қаупі жоғары пациенттерде криптококкты менингиттің қайталануын болдырмауға арналған демеуші ем | тәулігіне 200 мг | Тәулігіне 200 мг дозаны қолданғанда емдеу ұзақтығы шектелмейді |
| **Кокцидиоидоз** |   | тәулігіне 200-400 мг | Пациенттің жағдайына байланысты 11-24 ай немесе одан да ұзақ. Инфекциялардың кейбір түрлері, әсіресе менингитті емдеу үшін тәулігіне 800 мг дозаны қолдану мақсатқа сай болуы мүмкін  |
| **Инвазивті кандидоздар** |   | Екпінді доза: 1-ші күні 800 мг. Кейінгі доза: тәулігіне 400 мг | Кандидемияны емдеудің әдетте ұсынылатын ұзақтығы қан сеппесінің алғашқы теріс нәтижесінен және кандидемия белгілері мен симптомдары жойылғаннан кейін 2 аптаны құрайды. |
| **Шырышты қабықтар кандидозы** | Ауыз-жұтқыншақтың кандидозы | Екпінді доза: 1-ші күні 200-400 мгКейінгі доза: тәулігіне 100-200 мг | 7–21 күн (ауыз-жұтқыншақ кандидозының ремиссиясына қол жеткізгенге дейін).  Ауыр иммун тапшылығы бар пациенттер үшін емдеу ұзақтығын арттыруға болады |
| Өңештің кандидозы | Екпінді доза: 1-ші күні 200-400 мгКейінгі доза: тәулігіне 100-200 мг | 14-30 күн (өңеш кандидозының ремиссиясына қол жеткізгенге дейін). Ауыр иммун тапшылығы бар пациенттер үшін емдеу ұзақтығын арттыруға болады |
| Кандидурия | тәулігіне 200-400 мг | 7-21 күн. Ауыр иммун тапшылығы бар пациенттер үшін емдеу ұзақтығын арттыруға болады |
| Созылмалы атрофиялық кандидоз | Тәулігіне 50 мг | 14 күн |
| Терінің және шырышты қабықтардың созылмалы кандидозы | Тәулігіне 50-100 мг | 28 күнге дейін. Ауыр инфекция немесе иммун тапшылығы бар пациенттер үшін емдеу ұзақтығын арттыруға болады |
| **АИТВ-мен ауыратын, оның даму қаупі жоғары пациенттерде шырышты қабық кандидозы қайталануының алдын алу** | Ауыз-жұтқыншақтың кандидозы | Тәулігіне 100-200 мг немесе аптасына 3 рет 200 мг | Иммунитеті созылмалы төмендеген пациенттер үшін шектеусіз уақыт ішінде |
| Өңештің кандидозы | Тәулігіне 100-200 мг немесе аптасына 3 рет 200 мг | Иммунитеті созылмалы төмендеген пациенттер үшін шектеусіз уақыт ішінде |
| **Генитальді кандидоз** | Жедел қынаптық кандидозЖедел кандидозды баланит | 150 мг | бір рет |
| Қайталанатын қынаптық кандидоздың емі және профилактикасы (жылына 4 немесе одан астам жағдайлары).    | 3 күнде 1 рет 150 мг. Барлығы 3 доза қабылдау керек (1-ші, 4-ші және 7-ші күндері). Содан кейін 150 мг-ден аптасына 1 рет  демеуші доза қабылдау керек  | Демеуші доза: 6 ай |
| **Дерматомикоз** | - табан микозы- тегіс тері микозы - шаптың дерматомикозы - терінің кандидоздық инфекциялары  | 150 мг аптасына 1 рет  немесе тәулігіне 1 рет 50 мг  | 2-4 апта; табан микозын емдеу 6 аптаға дейін жалғасуы мүмкін  |
| - түрлі-түсті теміреткі  | 300-400 мг аптасына бір рет   | 1-3 апта |
| тәулігіне 1 рет 50 мг  | 2-4 апта |
|  | - дерматофитты онихомикоз | 150 мг аптасына бір  рет   | Емді инфекция жұқтырған тырнақтың орнына жаңа сау тырнақ өскенше жалғастыру керек. Қолдағы тырнақтың өсуіне әдетте 3-тен 6 айға дейінгі уақыт, үлкен башпайдағы дені сау тырнақ өсуіне тиісінше 6-дан 12 айға дейінгі уақыт керек. Алайда өсу жылдамдығы пациенттерде әртүрлі және жасына байланысты болуы мүмкін. Ұзақ созылмалы инфекцияны оң нәтижемен емдегеннен кейін, кейде тырнақтар пішіні өзгеріссіз қалады. |
| **Кандидозды инфекцияның профилактикасы** |   | 200-400 мг | Емдеуді  күтілетін нейтропенияның дамуынан бірнеше күн бұрын бастаған және нейтрофилдер саны >1000/мм3 артқаннан кейін 7 күн бойы жалғастырған жөн. |

Пациенттердің ерекше топтары

*Егде жастағы пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігінің белгілері болмаған жағдайда препарат әдеттегі дозада қолданылады.

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

ФУЦИС®ДТ өзгермеген белсенді зат түрінде көбіне несеппен шығарылады. Бір реттік қолданғанда дозаны түзету қажет емес. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде (балаларды қоса) препаратты көп реттік қабылдау қажет болғанда емнің 1-ші күні белгілі бір көрсетілімдердегі күн сайынғы ұсынылатын дозаға байланысты бастапқы 50–400 мг дозаны қолданған жөн.   Екпінді дозадан кейін тәуліктік дозаны (көрсетілімдеріне байланысты) төмендегі кестеге сәйкес есептеген жөн:

|  |  |
| --- | --- |
| Креатинин клиренсі, мл / мин | Ұсынылатын дозадағы үлесі,% |
| >50 | 100% |
| ≤50 (диализсіз) | 50% |
| Тұрақты диализ | 100% (әрбір диализден кейін) |

Жүйелі диализде жүрген пациенттер әрбір диализден кейін ұсынылатын дозаны 100% қабылдауы тиіс. Диализ жүргізілмейтін күні пациент креатинин клиренсіне байланысты түзетілген дозаны қабылдауы тиіс.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

ФУЦИС®ДТ бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерге сақтықпен қолданған жөн, өйткені флуконазолды пациенттердің осы санаттарына қолдану жөнінде ақпарат жеткіліксіз.

*Балалар*

Балаларда ең жоғары тәуліктік 400 мг дозаны арттырмаған жөн.

Ересектерде емдеу ұзақтығы басқа да ұқсас инфекциялардағы сияқты клиникалық және микологиялық жауабына байланысты. ФУЦИС®ДТ тәулігіне 1 рет қолданады.

Бүйрек функциясы бұзылған балаларға препаратты дозалау үшін «Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер» бөлімін қараңыз. Флуконазолдың фармакокинетикасы бүйрек жеткіліксіздігі бар балаларда зерттелмеген.

*11 жасқа дейінгі балалар*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Көрсетілімдер** | **Доза** | **Ұсынымдар** |
| Шырышты қабықтар кандидозы | Бастапқы доза — 6 мг/кг. Демеуші доза — тәулігіне 3 мг / кг | Бастапқы дозаны тепе-тең концентрацияға тезірек жету мақсатында 1-ші күні қолдануға болады  |
| - Инвазиялық кандидоздар- Криптококкты менингит | Тәулігіне 6–12 мг/кг  | Аурудың ауырлық дәрежесіне байланысты   |
| Криптококкты менингиттің даму қаупі жоғары балаларда оның қайталануына жол бермеу үшін демеуші ем  | Тәулігіне 6 мг/кг | Аурудың ауырлық дәрежесіне байланысты   |
| Иммун тапшылығы бар пациенттерде кандидозға профилактика жүргізу үшін   | Тәулігіне 3-12 мг / кг | Индукцияланған нейтропенияның дәрежесіне және ұзақтығына байланысты (ересектерге арналған дозаны қараңыз)   |

*Жасөспірімдер (12-ден 17 жасқа дейін)*

Дене салмағына және пубертатты дамуына байланысты дәрігер қандай дозаның пациент үшін (ересектер немесе балалар үшін) оңтайлы екендігіне баға беруі керек. Клиникалық деректер балаларда, ересектермен салыстырғанда, флуконазолдың клиренсі жоғары екендігін көрсетеді. Ересектерде 100, 200 және 400 мг дозаны және балаларда 3, 6 және 12 мг /кг дозаларды қолдану салыстырмалы ұқсас жүйелік экспозицияға әкеледі.

Генитальді кандидоздың қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі педиатриялық популяцияда анықталмаған. Егер жасөспірімдерде (12-ден 17 жасқа дейін) генитальді кандидозды емдеу қажет болса, доза ересектердегі сияқты болуы керек.

***Енгізу әдісі мен жолы***

Ішке қабылдау үшін. Таблетканы алдын ала аздаған мөлшердегі сумен (5мл) еріту керек.

***Артық дозаланғанда қабылдау қажет шаралар***

*Симптомдары*: жағымсыз әсерлердің күшеюі. Флуконазолмен артық дозалануы туралы хабарламалар бар; бір мезгілде елестеулер мен параноидтық мінез-құлық туралы хабарланды.

*Емі*: симптоматикалық демеуші ем жүргізу және қажет болған жағдайда асқазанды шаю қажет.

Флуконазол несеппен шығарылады, сондықтан қарқынды диурез препараттың шығарылуын тездетуі мүмкін. Ұзақтығы 3 сағат гемодиализ сеансы плазмадағы флуконазол деңгейін шамамен 50%-ға төмендетеді.

***Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізіп алған кездегі қажетті шаралар***

Егер препаратты соңғы рет қабылдауды өткізіп алған болса, екі еселенген дозаны қабылдауға болмайды.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну бойынша ұсынымдар***

Дәрілік препаратты қабылдамас бұрын дәрігермен кеңесіңіз.

**ДП стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылдануы тиіс шаралар (қажет болған жағдайда)**

Мәлімделген өте жиі жағымсыз реакциялар (>1/10) бас ауыру, құрсақ қуысының ауыруы, диеря, жүректің айнуы, құсу, қан плазмасында АлАТ, АсАТ және СФ деңгейлерінің жоғарылауы  және бөртпе болып табылады.

Мынадай жиілікпен мынадай жағымсыз реакциялар байқалды: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100, <1/10), жиі емес (≥1/1000, <1/100), сирек (≥1/10 000, <1/1000), өте сирек (<1/10 0 00) және жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ағзалар жүйесінің класы** | **Жиі**  | **Жиі емес**  | **Сирек**  | **Белгісіз** |
| **Қан жүйесі мен лимфа жүйесі тарапынан**  |   | Анемия | Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения |  |
| **Иммундық жүйе тарапынан** |   |   | Анафилаксия  |  |
| **Метаболизмдік және алиментарлық бұзылулар**  |   | Тәбеттің төмендеуі | Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия |  |
| **Психикалық бұзылулар** |   | Ұйқысыздық, ұйқышылдық |   |  |
| **Жүйке жүйесі тарапынан** | Бас ауыруы | Құрысулар, парестезиялар, бас айналу, дәмнің бұзылуы | Тремор |  |
| **Есту және тепе-теңдік мүшелері тарапынан**  |   | Вертиго |   |  |
| **Жүрек тарапынан** |   |   | Пируэт типті пароксизмальді қарыншалық тахикардия, QT аралығының ұзаруы  |  |
| **АІЖ тарапынан** | Құрсақ қуысының ауыруы, құсу, диарея, жүректің айнуы | Іш қату, диспепсия, метеоризм, ауыздың кеберсуі   |   |  |
| **Гепатобилиарлы бұзылулар** | АлАТ, АсАТ, ШФ деңгейлерінің жоғарылауы. | Холестаз, сарғаю, билирубин деңгейінің жоғарылауы. | Бауыр жеткіліксіздігі, гепатоцеллюлярлы некроз, гепатит, гепатоцеллюлярлық зақымдану |  |
| **Тері және тері асты тіндері тарапынан** | Бөртпе | Дәр-дәрмектік дерматит\*, есекжем, қышыну, қатты терлеу | Уытты эпидермальді некролиз, Стивенс—Джонсон синдромы, жедел жайылған экзантематозды пустулез, эксфолиативті дерматит, ангионевроздық ісіну, беттің ісінуі, алопеция | Эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакция (DRESS-синдром) |
| **Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тіндер тарапынан**  |   | Миалгия |   |  |
| **Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар**  |   | Қатты қажу, дімкәстік, астения, қызба |   |  |

\* тіркелген дәрілік эритеманы қоса

*Балалар*

Балалардың қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулер барысындағы жағымсыз реакциялардың жиілігі мен сипаты және зертханалық талдаулар нәтижелерінің қалыптан ауытқулары ересектердікімен ұқсас.

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша тікелей ақпараттық дерекқорға жүгіну керек**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* – флуконазол, 50 мг,

*қосымша заттар:* микрокристалды целлюлоза, лактоза моногидраты, повидон К 30, тальк, магний стеараты, натрий кроскармеллозасы, коллоидты кремнийдің қостотығы, натрий сахарині, «Америкалық балмұздақ» DС 129\* хош иістендіргіші

*\* Құрамы:* лактоза, акация шайыры (E 414), табиғи затқа ұқсас дәмдік - хош иісті зат.

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Дөңгелек, жалпақ цилиндр пішінді, балмұздақ иісімен, бір жағында сындыру сызығы бар ақ түсті таблеткалар.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

4 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

Пішінді ұяшықты 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Пішінді ұяшықты 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

**Сақтау мерзімі**

4 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

**Сақтау шарттары**

Жарықтан қорғалған жерде, 25°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәліметтер**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Үндістан.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронды пошта: info@kusum.com

**Тіркеу куәлігінің иесі**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанка, Бхивади (Радж.), Үндістан.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронды пошта: info@kusum.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Дәрі-Фарм (Қазақстан)» ЖШС, Алматы қ., Қажымұқан көшесі, 22/5, «Хан Тәңірі» БО, Қазақстан

Телефон/факс: 8(727) 295-26-50

Электронды пошта: phv@kusum.kz