«TASDIQLANGAN»
O’zbekiston Respublikasi Sog’liqni saqlash vazirligi huzurida Farmatsevtika tarmog’ini rivojlantirish agentligining «Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi» DUK
« 10 » 10 2019 y. № 21

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
ФЛУКОНАЛ

Препаратнинг савдо номи: Флуконал
Таъсир этувчи модда (ХПН): флуконазол
Дори шакли: капсулалар
Таркиби:
фаол модда: флуконазол - 150 мг;
ёрдамчи моддалар: сут қанди, микрокристалл целлюлоза, магний стеарати, картошка крахмали, натрий крахмал гликоляти.
Таърифи: №1, бир томони тиниқ, бошқа томони қизил қаттиқ желатин капсуллар. Капсула ичидаги – оқ ёки деярли оқ рангли кукун.
Фармакотерапевтик гуруҳи: Замбуруғларга қарши восита.
АТХ коди: J02AC01

Фармакологик хусусиятлари
Замбуруғларга қарши препарат, триазол ҳосиласи. Таъсир механизми замбуруғ ҳужайрасининг цитохром Р 450 га қарам 14α-деметилаза ферментини яққол ингибиция қилиниши ва бунинг оқибатида замбуруғнинг ҳужайра деворини асосий компоненти - эргостеролнинг синтезини бостирилиши билан боғлиқ. *Candida spp., Microsporum spp., Trichoptyton spp., Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitides. Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* ларга нисбатан юқори фаол.
Фармакокинетикаси
Ичга қабул қилинганда меъда-ичак йўлларидан яхши сўрилади, унинг биокираолишлиги 90% ни ташкил қилади. Ичга, оч қорнига 150 мг қабул қилингандан кейин максимал концентрацияси (Cmax) плазмадаги миқдорининг 90% ни ташкил қилади.
Бир вақтда овқат билан қабул қилиши препаратнинг сўрилишига таъсир қилмайди.
Плазмадаги концентрацияси қабул қилингандан сўнг 0,5 - 1,5 соатдан кейин чўққисига етади, флуконазолнинг ярим чиқарилиш даври (Т1/2) тахминан 30 соатни ташкил қилади. Плазмадаги концентрацияси дозага тўғри пропорционалдир. Мувозанат концентрациясининг (Css) 90% лик даражасига даволашнинг 4-5 кунида эришилади (суткада 1 марта қабул қилинганида).
Одатдаги суткалик дозадан 2 марта юкори бўлган зарб дозани (биринчи куни) юбориш, иккинчи кунга келиб, 90% га мос келувчи Css даражасига эришиш имконини беради. Табиий тақсимланиш ҳажми (Vd) организмдаги сувнинг умумий миқдорига яқинлашади. Плазма оқсиллари билан боғланиши- 11-12% ни ташкил қилади.
Флуконазол организмнинг барча биологик суюқликларига яхши киради. Препаратнинг сўлак ва балғамдаги концентрацияси унинг плазмадаги даражаси билан бир хил. Замбуруғли менингити бўлган беморларда флуконазолнинг орқа мия суюқлигидаги миқдори, унинг плазмадаги даражасининг 80% ни ташкил қилади.
Шох қаватда, эпидермисда, дермада ва тер суюқлигида зардобдагига қараганда юқори концентрацияларга эришилади. Флуконазол асосан буйраклар орқали чиқарилади; юборилган дозанинг тахминан 80% сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Флуконазолнинг клиренси креатинин клиренсига (КК) пропорционалдир. Периферик қонда флуконазолнинг метаболитлари аниқланмаган.

Қўлланилиши

- *криптококкоз, шу жумладан криптококкли менингит ва шу инфекциянинг бошқа соҳаларда жойлашган турлари* (шу жумладан ўпка, тери), ҳам иммуносупрессияси бўлган беморларда, ҳам иммуносупрессиянинг турли шакллари бўлган беморларда (шу жумладан ОИТС бўлган беморларда, аъзоларни кўчириб ўтказишда):
- препаратни ОИТС бўлган беморларда криптококкли инфекцияни олдини олиш учун қўлланилиши мумкин;
- *ёйилган кандидоз, шу жумладан кандидемия, тарқалган кандидоз ва инвазив кандидоз инфекциясиниг бошқа шакллари* (шу жумладан қорин пардаси, эндокард, кўз, нафас ва сийдик йўлларининг инфекциялари). Даволаш хавфли ўсмалари бўлган беморларда, жадал даволаш бўлимидаги беморларда, цитостатик ёки иммуносупрессив даволаш курсларини ўтаётган беморларда, ҳамда кандидозни ривожланишига олиб келувчи бошқа омиллар бўлганида ҳам ўтказилиши мумкин;
- *шиллиқ қаватларниг кандидози, шу жумладан оғиз бўшлиғи ва халқумнинг кандидози* (шу жумладан тиш протезларини тақиш билан боғлик оғиз бўшлиғининг атрофик кандидози), қизилўнгач кандидози, ноинвазив бронх-ўпка инфекциялари, кандидурия; ОИТС бўлган беморларда орофарингеал кандидознинг қайталанишларини олдини олиш;
- *генитал кандидоз:* қин кандидозини (ўткир ва сурункали қайталанувчи), қин кандидозининг қайталанишлари сонини камайтириш мақсадида профилактик қўллаш (йилига 3 ва ундан кўп ҳолларда): кандидозли баланитни даволаш;
- цитостатик кимётерапия ёки нур билан даволаш натижасида бундай инфекцияларга мойил бўлган *хавфли ўсмалари бўлган беморларда замбуруғли инфекцияларни олдини олиш;*
- *тери микозлари, шу жумладан* оёқ панжаси, тана, чов соҳаси микозлари, кепакланувчи темиратки, онихомикозлар ва тери кандидозида қўлланади;

Қўллаш усули ва дозалари

Флуконалнинг суткалик дозаси замбуруғли инфекциянинг табиатига ва оғирлик даражасига боғликдир. Вагинал кандидозларни даволаш учун кўпгина ҳолларда бир марталик перорал доза етарли ҳисобланади. Касалликнинг бошқа шаклларини даволаш учун замбуруғли инфекциянинг фаол босқичларини йўқолишини клиник ва лаборатор тасдиқлангангунига қадар препаратни кўп маротаба қўллашни талаб этади.

Капсулаларни ичга чайнамасдан, сув ёки бошқа ҳар қандай суюқликлар билан бирга қабул қилинади.

Катталарга криптококкли менингитда ва бошқа соҳаларда жойлашган криптококкли инфекцияларда биринчи куни одатда 400 мг (50 мг дан 8 капсула) буюрилади. Сўнгра эса, даволаш суткада 1 марта 200-400 мг дозада давом эттирилади. Криптококкли инфекцияларда даволаш давомийлиги микологик текширишлар билан тасдиқланган клиник самарага боғлиқ; криптококкли менингитда одатда камида 6-8 хафта давом эттирилади.

Кандидемияда, диссемиоцияланган кандидоз ва бошқа инвазив кандидозли ипфекцияларда доза одатда биринчи суткада 400 мг ни, сўнгра эса 200 мг ни ташкил қилади. Клиник самарадорлиги етарли бўлмаганида препаратнинг дозаси суткада 400 мг гача оширилиши мумкин. Даволаш давомийлиги клиник самарадорликка боғлиқ.

Орофарингеал кандидозда препарат ўртача 50-100 мг дан суткада 1 марта буюрилади: даволаш давомийлиги 7-14 кун. Иммунитети яққол пасайган беморларда зарурати бўлганида даволаш янада узоқроқ давом этиши мумкин.

Тиш протезларини тақиш билан боғлиқ бўлган оғиз бўшлиғининг атрофик кандидозида, флуконазол одатда 50 мг дан суткада 1 марта 14 кун давомида, протезга ишлов бериш учун маҳаллий антисептик воситалари билан бирга буюрилади.

Кандидознинг бошқача соҳаларда жойлашган турларида (генитал кандидозидан ташқари), масалан эзофагитда, ноинвазив бронх-ўпка шикастланишида, кандидурияда, тери ва шиллик қаватларининг кандидозида,даволаш давомийлиги 14-30 кун бўлганида, самарали доза суткада ўртача 50-100 мг ни ташкил қилади.

ОИТС бўлган беморларда орофарингеал кандидознинг кайталанишларини олдини олиш учун бирламчи даволашнинг тўлик курси тугатилганидан кейин, препаратни 150 мг дан ҳафтада 1 марта буюриш мумкин.

Қин кандидозида флуконазол ичга бир марта 150 мг дозада қабул қилинади. Қин кандидозининг қайталанишлари сонини камайтириш учун препаратни 150 мг дозада бир ойда 1 марта қўллаш мумкин. Даволаш давомийлиги индивидуал равишда белгиланади; у 4 дан 12 ойгача ўзгариб туради. Айрим беморларга кўпроқ қўллаш талаб қилиниши мумкин.

Candida чақирган *баланитда* флуконазол ичга 150 мг дозада бир марта буюрилади.

Кандидозни олдини олиш учун флуконазолнинг тавсия қилинадиган дозаси замбуруғли инфекцияни ривожланиш даражасига қараб 50-400 мг дан суткада 1 мартани ташкил қилади. Ёйилган инфекциянинг юқори хавфи бўлганида, масалан кутилаётган яққол ёки узоқ муддат давомида бўлган нейтропенияси бўлган беморларда, тавсия қиладиган доза суткада 1 марта 400 мг ни ташкил қилади. Флуконазол кутилаётган нейтропенияни пайдо бўлишдан бир неча кун олдин буюрилади. Нейтрофилларнинг сони 1000/мкл дан кўпроққа ошганидан кейин даволаш яна 7 сутка давомида давом эттирилади.

Тери микозларида, оёк панжаси, чов соҳаси микозлари, тери кандидозларида тавсия килинадиган доза ҳафтада 1 марта 150 мг ни ёки суткада 1 марта 50 мг ни ташқил қилади. Даволаш давомийлиги одатдаги ҳолларда 2-4 ҳафтани ташкил қилади, бироқ оёқ панжасининг микозларида янада узоқроқ (6 ҳафтагача) даволаш талаб қилиниши мумкин.

Кепакланувчи темираткида тавсия қилинадиган доза 2 ҳафта давомида ҳафтада 1 марта - 300 мг ни ташкил қилади. Айрим беморларга ҳафтасига 300 мг учинчи доза талаб қилиниши мумкин, айни пайтда, қатор холларда 300-400 мг ни бир марта қабул қилиш етарли бўлади.

Даволашнинг муқобил тартиби - 2-4 ҳафта давомида 50 мг дан кунига 1 марта қўллашдир.

Онихомикозда тавсия қилинадиган доза ҳафтада 1 марта 150 мг ни ташкил қилади. Даволашни инфекцияланган тирноқни алмашинувигача (инфекцияланмаган тирноқ ўсгунича) давом эттириш лозим. Қўл ва оёк панжаларининг бармоқларида тирноқларни қайта ўсиши учун нормада мувофиқ равишда 3-6 ой ва 6-12 ой талаб қилинади.

Болаларда катталардагига ўхшаш инфекцияларда бўлгани каби, даволаш давомийлиги клиник ва микологик самарага боғлиқ. Болаларда препаратни катталардагидан ортиқ суткалик дозада қўллаш мумкин эмас. Флуконазол ҳар куни суткада 1 марта қўлланади.

Шиллиқ каватларининг кандидозида флуконазолнинг тавсия қилинадиган дозаси суткада 3 мг/кг ни ташкил қилади. Биринчи куни тезроқ доимий мувозанат концентрациясига эришиш мақсадида 6 мг/кг зарб дозани буюриш мумкин.

Ёйилган кандидозни ёки криптококкли инфекцияларни даволаш учун тавсия қилинадиган доза касалликнинг оғирлигига қараб, суткада 6-12 мг/кг ни ташкил қилади.

Иммунитети пасайган болаларда, инфекциянинг ривожланиш хавфи цитотоксик кимётерапия ёки нур билан даволаш натижасида ривожланувчи нейтропения билан боғлиқ *замбуруғли инфекцияларни олдини олиш* учун, препарат кучайган нейтропениянинг яққоллиги ва давомийлигини сақланишига қараб, суткада 3-12 мг/кг дан буюрилади.

Буйрак функциясини бузилиши бўлган болаларда препаратнинг суткалик дозаси буйрак етишмовчилигининг оғирлигининг даражасига мувофиқ (катталардаги пропорционал боғлиқлик билан бир хил) камайтирилиши керак.

Кекса ёшдаги пациентларда буйрак функциясининг бузилишлари бўлмаганида препаратнинг одатдаги дозалаш тартибига риоя килиш лозим.

Препаратни *буйрак функциясини бузилиши бўлган пациентларда* бир марта қабул қилинганида дозани ўзгартириш талаб қилинмайди. Препарат кўп марта қўлланганда креатинин клиренси (КК) минутига 50 мл дан ортиқ бўлганида препарат ўртача дозада қўлланади. КК минутига 11 дан 50 мл гача бўлса, аввал 50 мг дан 400 мг гача бўлган зарб

дозада юбориш лозим, сўнгра тавсия қилинадиган дозанинг 50% ни ташкил қилувчи дозаси қўлланади. Мунтазам диализда бўлган беморларда препаратнинг бир дозаси гемодиализнинг хар бир сеансидан кейин қўлланади.

Ножўя таъсирлари

Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан: таъмни ўзгариши, қусиш, кўнгил айниши, диарея, метеоризм, абдоминал оғриклар, кам ҳолларда - жигар функциясини бузилиши (сариқлик, гепатит, гепатонекроз, гипербилирубинемия, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза ва ишқорий фосфатазанинг фаоллигини ошиши).

Нерв тизими томонидан: бош оғриғи, бош айланиши, кам ҳолларда - тиришишлар.

Қон яритиш аъзолари томонидан: кам ҳолларда - лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Юрак-қон томир тизими томонидан: QT интервали давомийлигини ошиши: қоринчаларнинг хилпиллаши, липиллаши.

Аллергик реакциялар: тери тошмаси, кам ҳолларда - хавфли экссудатив эритема (Стивенс-Джонсон синдроми), токсик эпидермал некролиз (Лайелл синдроми), анафилактоид реакциялар.

Бошқалар: кам ҳолларда - буйрак функциясини бузилиши, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Кўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Терфенадин ёки астемизолни (флуконазолни суткада 400 мг ва ундан ортиқ дозада доимий қабул қилиш фонида) ёки QT интервалини узайтирувчи бошқа препаратлар билан бир вақтда қабул қилиш.

Препаратга ёки тузилиши бўйича азол бирикмаларига яқинларга юқори сезувчанлик.

1 ёшгача бўлган болалар.

Ҳомиладорлик, лактация даврида қўллаш мумкин эмас.

Эҳтиёткорлик билан: жигар ёки буйрак етишмовчилиги, потенциал гепатотоксик дори воситаларини бир вақтда қабул қилиш, алкоголизм, кўп сонли хавф омиллари бўлган пациентлардаги проаритмоген ҳолатлар (юракнинг органик касалликлари, электролит мувозанатини бузилиши, аритмияларни чақирувчи дори воситаларни бир вақтда кабул қилиш).

Препаратни ҳомиладорларда, агар тахмин қилинаётган самара ҳомила учун мумкин бўлган хавфдан устун бўлган оғир ёки хаёт учун хавф туғдирувчи замбуруғли инфекцияларнинг шаклларидан ташқари ҳолларда, кўллаш максадга мувофиқ эмас. Флуконазол кўкрак сутида плазмадаги концентрациясидагидек бўлади, шунинг учун уни лактация даврида буюриш тавсия қилинмайди.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Флуконазол варфарин билан қўлланганида протромбин вақти ошади, ўртача 12% га ошиши аниқланган. Шунинг учун препаратни кумарин антикоагулянтлари билан бирга қабул қилаётган беморларда протромбин вақтини синчиклаб текшириш лозим. Бир вақтда қўлланганда флуконазол перорал гипогликемик воситалар - сульфонилмочевина ҳосилалари (хлорпропанид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) нинг плазмадан $T_{1/2}$ ярим чиқарилиш даврини оширади. Флуконазол ва перорал гипогликемик воситаларни бирга қўллашга рухсат берилади, аммо бундай ҳолларда гипогликемия ривожланиши мумкинлигини ҳисобга олиш керак.

Флуконазол ва фенитоинни бир вақтда қўллаш фенитоиннинг плазмадаги концентрациясини клиник ахамиятли даражагача ўсиши билан кечиши мумкин. Шунинг учун бу препаратларни бирга қўллаш зарурати туғилганида, фенитоинни қон плазмасида терапевтик концентрациясини таъминлаш мақсадида, унинг дозасига тузатиш киритиш билан бирга концентрациясини мониторинг қилиш керак.

Флуконазолни ва рифампицинни бир вақтда қўлланиши флуконазолнинг “концентрация – вақт” (AUC) эгри чизиғи остидаги майдонни 25% га пасайишига ва флуконазолнинг плазмадан T1/2 20% га қисқаришига олиб келади. Шунинг учун рифампицинни бир вақтда

қабул қилаётган пациентларда флуконазолнинг дозасини ошириш тавсия қилинади.
Флуконазол қабул қилаётган пациентларда қонда циклоспориннинг концентрациясини назорат қилиш тавсия қилинади, чунки флуконазол ва циклоспоринни буйраги кўчириб ўтказилган беморларда қўлланганда флуконазолни суткада 200 мг дозада қабул қилиш қон плазмасида циклоспориннинг концентрациясини аста-секин ошишига олиб келади.
Теофиллинни юқори дозаларда қабул қилаётган ёки теофиллин интоксикациясини ривожланиш эҳтимоли бўлган беморлар теофиллиннинг дозасини ошириб юборилишини эрта аниқлаш мақсадида кузатув остида бўлишлари керак, чунки флуконазолни бир вақтда қабул қилиш плазмада теофиллиннинг клиренсини ўртача тезлигини камайишига олиб келади.
Флуконазол ва терфенадин ёки цизаприд бир вақтда қўлланганида юрак томонидан нохуш реакциялар, шу жумладан қоринчалар тахикардиясининг пароксизми (torsades de points) ҳоллари таърифланган. Флуконазол ва гидрохлортиазидни бир вақтда қўллаш флуконазолнинг плазмадаги концентрациясини 40% га ўсишига олиб келиши мумкин.
Флуконазол ва рифабутинни, рифабутиннинг зардобдаги даражасини ошиши билан кечувчи, ўзаро таъсири тўғрисида хабарлар бор. Флуконазол ва рифабутин бир вақтда қўлланганида увеит ҳоллари таърифланган. Рифабутин ва флуконазолни бир вактда олаётган беморларни синчиклаб кузатиш керак.
Флуконазол ва зидовудиннинг комбинациясини қабул қилаётган беморларда зидовудиннинг концентрациясини ошиши кузатилади, бу зидовуддинни унинг метаболитига айланишини пасайиши билан юз беради.
Мидозолам билан бир вақтда қўлланганида психомотор самараларнинг хавфи ошади, такролимус билан - нефротоксиклик хавфи ошади.

Махсус кўрсатмалар

Флуконазолнн қўлланиши кам ҳолларда, асосан жиддий ёндош касалликлари бўлган беморларда жигарнинг токсик ўзгаришлари билан, шу жумладан ўлим билан якунланган. Флуконазол билан боғлиқ гепатотоксик самаралар бўлган ҳолларда, уларни умумий суткалик дозасига, даволаш давомийлигига, беморнинг жинси ва ёшига аниқ боғлиқлиги аниқланмаган. Флуконазолнинг гепатотоксик таъсири одатда қайтувчан бўлган: унинг белгилари даволаш тўхтатилганидан кейин йўқолган. Жигарнинг флуконазол билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган шикастланишининг клиник белгилари пайдо бўлганида, препаратни бекор қилиш лозим. ОИТС бўлган беморлар кўпчилик препаратлар қўлланганида оғир тери реакцияларининг ривожланишига кўпрок мойил бўладилар. Юза жойлашган замбуруғли инфекциялари бўлган беморларда тошма ривожланган ҳолларда ва у флюконазол билан аниқ боғлиқ деб баҳоланганида препаратни бекор қилиш лозим. Инвазив/тизимли замбуруғли инфекциялари бўлган беморларда тошма пайдо бўлганида синчиклаб кузатиш ва буллёз ўзгаришлар ёки кўп шаклли эритема пайдо бўлганида флуконазолни бекор қилиш керак.
Буйрак функцияси бузилиши бўлган беморларда препарат бир марта қўлланганда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Такрор қўлланганда КК қараб мўлжалланади. Агар КК минутига 50 мл дан кўп бўлса, дозага тузатиш киритиш керак бўлмайди; КК минутига 11 дан 20 мл гача бўлганда одатдаги дозани 33% 72 соат интервал билан қабул қилинади; КК минутига 21 дан 40 мл гача бўлганда одатдаги дозанинг ярми, 48 соат интервал билан қабул қилинади. Диализда бўлган беморларда, диализнинг ҳар бир сеансидан сўнг бир доза қабул қилинади.
Флуконазол цизаприд, рифабутин ёки Р450 цитохром тизими орқали метаболизмга учрайдиган бошқа препаратлар билан вақтда қабул қилинганида эҳтиёткорликка риоя қилиш керак. Даволашни клиник - гематологик ремиссия пайдо бўлгунигача давом эттириш керак, чунки уни барвақт тўхтатилиши қайталанишларга олиб келиши мумкин.

Дозани ошириб юборилиши

Препаратнинг дозасини ошиб юборилиши тўғрисидаги маълумотлар тақдим қилинмаган.
Доза ошириб юборилганида меъдани ювиш, диурезни кўпайтиришни таъминлаш ва

симптоматик даволаш ўтказиш керак. 3 соат гемодиализ сеанси ўтказилганидан сўнг препаратнинг плазмадаги концентрацияси 50% га камаяди.

Чиқарилиш шакли

150 мг дозадан 3 капсуладан ПВХ/алюмин фольгали контур –уяли ўрамда.

Бир контур-уяли ўрам қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутили пачкага (пенал) жойланади.

Сақлаш шароити

Қуруқ, ёруғликдан ҳимояланган жойда 25ºС дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин

Яроқлилик муддати

3 йил.

Яроқлилик муддати ўтганидан кейин ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи-корхона

Ўзбекистон Республикаси худудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:

«NOVA PHARM» МЧЖ ҚК

Ўзбекистон Республикаси, Сурхондарё вилояти, Термиз ш., Сўфи Оллоёр кўч., 10, №2 бурилиш.