ФОБОС

ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА НУСКАМА

Соодадагы аталышы
Фобос

Эл аралык патенттелбеген аталышы
Флуконазол

Дарынын түрү
Капсулалар

Курамы
Бир капсула төмөнкүлөрдү камтыйт:
Активдүү зат - флуконазол 200 мг.
Көмөкчү заттар: лактоза моногидраты, жүгөрү крахмалы, коллоиддүү суусуз кремний диоксиди, магний стеараты, натрий лаурилсульфаты.
Бош капсуланын курамы: желатин, титан диоксиди (Е 171).

Сүреттөмөсү
№0 өлчөмүндөгү, корпусу бар жана капкакчасы ак түстөгү катуу желатин капсулалары.
Капсуланын курамы – актан дээрлик ак түскө чейинки бир өңчөй порошок.

Фармадарылык тобу
Системалуу колдонуу үчүн мите козу карынга каршы препараттар. Системалуу колдонуу үчүн мите козу карынга каршы препараттар. Триазолдон жана тетразолдон алынгандар.
Флуконазол
АТХ коду: J02AC01

Фармакологиялык касиети
Фармакодинамикасы
Мите козу карынга каршы каражат. Цитохрома Р450 көз каранды мите козу карын ферменттеринин активдүүлүгүн басаңдатат; ланостеролдун мембрандык липид эргостеролунун мите козу карын клеткаларына айланышын токтотот. Анын натыйжасында клеткалык мембрананын өткөргүчтүгү жогорулайт, анын өсүшү жана репликациясы бузулат.
Оппортунисттик микоздордо, анын ичинде *Candida spp.* (анын ичинде иммунитети төмөн маалда жайылган кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (анын ичинде баш сөөк ичиндеги инфекциялар), Microsporum spp. жана Trichophyton spp пайда болгондорго; нормалдуу же төмөн иммунитетте *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis* (анын ичинде баш сөөк инфекциялары) *жана Histoplasma capsulatum* пайда болгон эндемиялык микоздордо активдүү.
Флуконазол, цитохрома Р450 мите козу карындар үчүн жогору тандалма болуп эсептелип, бул энзимдерди адамдын органдарында баспайт; азыраак деңгээлде адамдын боор микросомаларында цитохрома Р450 көз каранды кычкылдандыруучу процесстерди басаңдатат.
Фармакокинетикасы
Ашказан-ичеги жолунда жакшы сиңет (тамак сиңирүү ылдамдыгына тамак таасир тийгизбейт), биожеткиликтүүлүгү - 90%.
150 мг ачкарын ичкенден кийин эң жогорку концентрацияга (Cmax) жетүү убактысы - 0,5-1,5 саат. Плазмада концентрациясы дозасына көз каранды түз пропорционалдуу болот.
Тең салмактуу концентрацияга ичкенден 4-5-күнү жетет. Белоктор менен байланышуусу - 11-12%. Организмдин бардык суюктуктарына жакшы кирет. Эне сүтүндөгү, муун суюктугунда, шилекейде, какырыкта жана ич челинин суюктугунда активдүү заттын концентрациясы плазмадагыга окшош. Кын секретинде туруктуу мааниге ичкенден 8 сааттан кийин жетет жана бул деңгээлде 24 сааттан кем эмес убакыт кармалат. Мите козу карын менингитинде жүлүн суюктугундагы концентрациясы плазмадагыдан болжол менен 80% түзөт. Тер суюктугунда, эпидермисте жана мүйүздүү катмарда (селективдүү топтолуу) сары суудан жогору концентрацияга жетет.
150 мг ичкенден кийин 7-күнү теринин муйүздүү катмарында концентрациясы - 23.4 мкг/г, ал эми экинчи дозасын ичкенден кийин бир жумадан кийин - 7.1 мкг/г; 150 мг дозада жумасына 1 жолу колдонуудан 4 айдан кийин тырмактарда концентрациясы – дени-сактарда 4.05 мкг/г жана жабыркаган тырмактарда - 1.8 мкг/г.
Жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили (Т1/2) - 30 саат. Көбүнчө бөйрөк аркылуу бөлүнүп чыгат (80% - өзгөрүүсүз түрдө, 11% - метаболиттер түрүндө). Флуконазолдун клиренси креатинин клиренсине барабар (КК).
Флуконазолдун фармакокинетикасы бөйрөктүн функционалдык абалына олуттуу көз каранды, мында Т1/2 жана КК ортосунда кайтарым пропорциялуу көз карандылык бар. Гемодиализден кийин 3 саат ичинде флуконазолдун кан плазмасындагы концентрациясы 50% төмөндөйт.

Колдонууга көрсөтмө
- криптококкоз, анын ичинде криптококктук менингит жана башка локализациядагы инфекциялар (анын ичинде өпкө, тери), иммундук жообу кадимкидей оорулууларда, ошондой эле иммуносупрессиянын түрдүү формалары бар оорулууларда (анын ичинде АИЖС оорулууларында, органдарды трансплантациялоодо); дарыны АИЖС оорулууларындагы криптококктук инфекцияны алдын алуу үчүн колдонууга болот;
- жайылган кандидоз, анын ичинде кандидемия, диссеминирленген кандидоз жана башка инвазивдүү кандидоздук инфекциянын башка түрлөрү (анын ичинде ич челинин, жүрөктүн ички кабыгынын, көздүн, дем алуу жана заара чыгаруу жолдорунун инфекциялары). Дарылоо залалдуу шишиктери бар оорулууларга, ыкчам дарылоо бөлүмүнүн оорулууларына, цитотоксиндүү же иммуносупрессивдүү каражаттарды алган оорулууларга, ошондой эле кандидоздун өрчүшүнө жакындыгы бар, башка факторлордун болушунда жүргүзүлүшү мүмкүн;
- былжырлуу чел кабыктын, анын ичинде ооз көңдөйү жана тамактын кандидозу (анын ичинде тиш протездерин тагынууга байланышкан ооз көңдөйүнүн атрофиялык кандидозу), кызыл өңгөч, инвазивдүү эмес колко өпкө инфекциялары, кандидурия, тери кандидозу; АИЖС оорулууларындагы орофарингеалдык кандидоздун кайталанышын алдын алуу;
- жыныс мүчөлөрүнүн кандидозу: кын кандидозу (курч жана өнөкөт кайталанма), кын кандидозунун кайталануу жыштыгын азайтуу максатында профилактикалык колдонуу (жылына 3 жана андан ашык көрүнүш); кандидоздук баланит;
- цитотоксиндик химиялык заттар менен дарылоо же нур менен дарылоонун натыйжасында мындай инфекцияларга жакындыгы бар залалдуу шишиктери бар оорулуулардагы мите козу карын инфекцияларын алдын алуу;
- тери микоздору, анын ичинде бут кетменинин, дененин, чурай жактын микоздору, кебек сымал чакалай, онихомикоз жана теринин кандидоздук инфекциялары;
- терең эндемиялык микоздор, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз жана иммунитети нормасындагы оорулууларда гистоплазмоз.

Каршы көрсөтмө
- флуконазолго, препараттын башка курамындагыларга же түзүлүшү боюнча флуконазолго окшош азолдук заттарга жогору сезгичтик;
- суткасына 400 мг жана андан ашык дозада Фобосту көп жолу колдонуу мезгилинде терфенадинди бир убакта ичүү;
- QT аралыгын узартуучу жана цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон жана эритромицин сыяктуу CYP3A4 ферменти аркылуу зат алмашуучу дары каражаттарын бир убакта ичүү;
- галактозага тукум куучулук көтөрүмсүздүк, лактоза жетишсиздиги же глюкоза-галактозалык мальабсорбция;
- кош бойлуулук жана бала эмизүү мезгили
- балдар жана 18 жашка чейинки өспүрүм курак.

Бөйрөк жана/же боор алсыздыгында *этияттык менен* колдонуу керек.

Колдонуу жолу жана дозалары
Ичүүгө. Чоң адамдарга, *криптококктук инфекцияларда, кандидемияда, диссеминирленген кандидоздо, башка инвазивдүү кандидоздук инфекцияларда* 1-күнү 400 мг, андан кийин – суткасына 1 жолу 200-400 мг дайындалат.
Курсунун узактыгы клиникалык жана микологиялык реакцияларга көз каранды (криптококктук менингиттерде кеминде 6-8 жуманы түзөт).
АИЖС оорулуулардагы криптококктук менингиттин алдын алуу үчүн дарылоону суткасына 200 мг дозада узак убакыт улантууга болот.
Орофарингеалдык кандидоздо – суткасына 1 жолу 50-100 мг, 7-10 күн бою, иммунитети басылган оорулууларда – дарылоо узагыраак (14 жана андан ашык күн).
Тиш протездерин тагынууга байланышкан *атрофиялык пероралдык кандидоздо* - 50 мг суткасына 1 жолу 14 күн бою.
Башка былжырлуу чел кабыктын кандидоздук инфекцияларында – суткасына 50-100 мг, дарылоонун узактыгы 14-30 күн.
АИЖС оорулууларындагы орофарингеалдык кандидозунун кайталанышын алдын алуу үчүн биринчи дарылоонун толук курсун бүтүргөндөн кийин - 150 мг жумасына 1 жолу.
Кын кандидозунда – бир жолу 150 мг, ичүүгө. Кайталануу жыштыгын төмөндөтүү үчүн айына 1 жолу 150 мг колдонулат.
Тери инфекцияларында, анын ичинде бут кетменинин, чурай жак теринин микоздорунда жана кандидоздук инфекцияларда – жумасына 1 жолу 150 мг же суткасына 1 жолу 50 мг, дарылоонун узактыгы 2-4 жума (6 жумага чейин).
Онихомикоздо – жумасына 1 жолу 150 мг; дарылоо инфекция жуккан тырмактар алмашканга чейин улантылат.
Терең эндемиялык микоздордо – суткасына 200-400 мг, дарылоонун узактыгы жекече аныкталат.
Балдарга, былжырлуу чел кабыктын кандидозунда – суткасына 3 мг/кг, биринчи күнү күчтүү 6 мг/кг доза дайындалышы мүмкүн.
Жайылган кандидоз жана криптококктук инфекцияларды дарылоодо – суткасына 6-12 мг/кг.
Мите козу карын инфекцияларын алдын алуу үчүн – суткасына 3-12 мг/кг.
Бөйрөк алсыздыгында биринчи 50-400 мг күчтүү доза кабыл алынат; КК 50 мл/мүн жогору болушунда кадимки суткалык дозасы дайындалат, КК 11-50 – сунушталган дозанын 50% же кадимки дозасын 2 күндө бир; гемодиализдеги оорулууларга - ар бир диализден кийин 1 доза.

Кыйыр таасирлери
Көбүрөөк (> 1/10) баш оору, ичтин оорушу, ич өтүү, окшуу, кусуу, канда аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, шакардык фосфатазанын жогорулашы, бөртмө сыяктуу кыйыр реакциялары тууралуу маалымдалган.
Төмөнкү кыйыр реакциялары флуконазол менен дарылоо мезгилинде – төмөнкү жыштык менен байкалган: абдан тез-тез (>1/10); тез-тез (>1/100 дөн <1/10 чейин); көп эмес (>1/1000 ден <1/100 чейин); сейрек '(>1/10000 ден <1/1000 чейин); абдан сейрек (<1/10000), белгисиз (болгон маалыматтар боюнча баалоого мүмкүн эмес).
Тез-тез (>1/100 дөн <1/10 чейин)
- баш оору
- окшуу, кусуу, ичтин оорушу, ич өтүү
- шакардык фосфатаза, аминотрансфераз сары суу деңгээлинин жогорулашы (АЛТ жана АСТ), аз кандуулук
- бөртмө

Көп эмес (>1/1,000 ден <1/100 чейин)
- кансыроо
- уйкусуздук, уйкусуроо
- карышуулар, баш айлануу, сезимдин бузулушу, даамдын өзгөрүшү
- вертиго
- диспепсия, ич катуу, ич көбүү, ооздун кургашы, табиттин төмөндөшү
- холестаз, сарык, билирубин деңгээлинин жогорулашы
- кычышуу, дары-дармектен бөртмө (анын ичинде туруктуу медикаментоздук бөртмө), токсидермия, бөрү жатыш, тердин көп чыгышы
- миалгия
- чарчоо, талмоорсуу, алсыздык, калтыратма

Сейрек (>1/10,000 ден <1/1,000 чейин)
- агранулоцитоз, лейкопения, нейропатия, тромбоцитопения
- анафилаксия
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия
- титирөө
- тахикардия, карынчалардын диртилдеши/бүлбүлдөшү, QT аралыгынын көбөйүшү
- диспепсия, ич көбүү, ооздун кургашы
- гепатотоксиндүүлүк, анын ичинде өлүмгө учураткан сейрек учурлар, боор жетишсиздиги, гепатоцеллюлярдык некроз, гепатит, гепатоцеллюлярдык жабыркоолор, токсиндүү эпидермалдык некролиз, Стивен-Джонсон синдрому, курч жайылган экзантематоздуу пустулез, эксфолиативдүү дерматит, ангионевротикалык шишимик, бет шишимиги, жаргак баш.

АИЖС же залалдуу шишиктери бар оорулууларды флуконазол жана ага окшош каражаттар менен дарылоодо кан көрсөткүчтөрүнүн, бөйрөк жана боор функциясынын өзгөрүшү байкалган, бирок бул өзгөрүүлөрдүн клиникалык мааниси жана дары каражатын колдонуу менен алардын байланышы аныкталган эмес.

Ашыкча доза
Симптомдору: галлюцинациялар, параноидалдык жүрүм-турум.
Дарылоо: белгилерине жараша, ашказанды тазалоо, зааранын тездетип ыкчам айдап чыгаруу.
3 саат бою гемодиализ жүргүзүү плазмадагы концентрациясын болжол менен 50% төмөндөтөт.

Башка дары каражаттары менен өз ара таасири
Төмөндө саналган дары каражаттары менен бир убакта колдонуу каршы көрсөтүлгөн э
Амиодарон: амиодарон менен бир убакта колдонуу амиодарондун зат алмашуусун жайлатууга алып келиши жана QT аралыгын узартышы мүмкүн. Фобос препаратын жана амиодаронду бир убакта колдонуу каршы көрсөтүлгөн («Өзгөчө көрсөтмөлөр» бөлүмүн караңыз).
Цизаприд: флуконазол жана цизаприддн бир убакта алган бейтаптарда жүрөк-кан тамыр бузулуулары, анын ичинде QT аралыгынын узарышы тууралуу билдирүүлөр түшкөн. Флуконазолду 200 мг суткалык дозада жана цизапридди күнүнө төрт жолу 20 мг.дан бир убакта колдонуу цизаприддин плазмадагы концентрациясын олуттуу көбөйтүүнү жана QT аралыгынын узарышын пайда кылат. Флуконазол жана цизаприд менен чогуу дарылоо каршы көрсөтүлгөн.
Терфенадин: имидазол азолдорун терфенадин менен айкалышта алган бейтаптарда QTс аралыгынын узарышы менен байланышкан олуттуу жүрөк аритмиялары өрчүгөн. Флуконазолдун 200 мг суткалык дозасын колдонуу менен бир изилдөө жүргүзүүдө QTс аралыгынын узарышы белгиленген эмес. Флуконазолдун 400 мг жана 800 мг суткалык дозаларын колдонуу менен башка изилдөөдө суткасына 400 мг жана андан ашык дозада флуконазол бир убакта ичүүдө кан плазмасындагы терфенадин деңгээлин олуттуу жогорулатары аныкталган. Флуконазолду 400 мг же андан ашык дозаларда терфенадин менен бирге колдонуу каршы көрсөтүлгөн. Флуконазолду күнүнө 400 мг төмөн дозада терфенадин менен бирге колдонууда дыкат көзөмөлдөө керек.
Астемизол: флуконазолду астемизол менен бир убакта колдонуу астемизолдун клиренсин төмөндөтүшү мүмкүн, ал эми кан плазмасында астемизолдун концентрациясынын жогорулашы QT аралыгынын узарышына жана сейрек жашоого коркунуч келтирген аритмиянын пайда болушуна алып келиши мүмкүн. Фобос препаратын жана астемизолду бирге колдонуу каршы көрсөтүлгөн.
Пимозид: табигый шартта же пробиркадагы мындай өз ара таасири изилденбесе дагы, Фобос препаратын пимозид менен бирге колдонуу пимозиддин зат алмашуусунун жайлашына алып келиши мүмкүн. Пимозиддин кан плазмасындагы концентрациясынын жогорулашы QT аралыгынын узарышына жана жашоого коркунуч келтирген аритмия көрүнүштөрүнө алып келиши мүмкүн, ушуга байланыштуу Фобос препаратын жана пимозид менен бирге колдонуу каршы көрсөтүлгөн.
Хинидин: табигый шартта же лабораториялык шартта мындай өз ара таасири изилденбесе дагы флуконазол препаратын хинидин менен бир убакта колдонуу хинидин зат алмашуусуна алып келиши мүмкүн, бул өз кезегинде QT аралыгынын узарышын жана сейрек учурларда аритмиянын пайда болушуна алып келиши мүмкүн. Фобос препаратын жана хинидинди бир убакта колдонуу каршы көрсөтүлгөн.
Эритромицин: флуконазол жана эритромицинди бир убакта колдонуу кардиотоксиндүүлүк коркунучун көбөйтүшү (QT аралыгын узартышы, карынчаларды диртилдеши /бүлбүлдөтүшү) жана анын натыйжасы катары жүрөктүн токтошунан капыстан өлүмгө алып келиши мүмкүн. Флуконазол жана эритромицинди бирге колдонуу каршы көрсөтүлгөн.

Төмөнкү дары препараттарын бир убакта колдонуу сунушталбайт
Галофантрин: флуконазол CYP3A4кө жабыркатуучу таасиринен улам плазмада галофантрин концентрациясын жогорулатышы мүмкүн. Флуконазолду (Фобос препараты) жана галофантринди бир убакта колдонуу кардиотоксиндүүлүк коркунучун жогорулатышы (QT аралыгынын узарышы, диртилдеши /бүлбүлдөтүшү) жана анын натыйжасы катары жүрөктүн токтошунан капыстан өлүмгө алып келиши мүмкүн. Мындай айкалыштан алыс болуу керек.

Фобос препаратынын дозасын түзөтүү зарылдыгында жана этияттык чараларын сактоону талап кылган дары каражаттарын бир убакта колдонуу
Гидрохлоротиазид: гидрохлоротиазид жана флуконазолду бир убакта колдонуу плазмадагы флуконазолдун концентрациясын 40% жогорулатат, бирок бул жогорулоо диуретиктерди бир убакта алган бейтаптарда Фобос препаратынын дозасын өзгөртүүнү талап кылбайт.
Рифампицин: флуконазол жана рифампицинди бир убакта колдонуу AUC (концентрация-убакыт ийри алдындагы аянт) 25% төмөндөтүүгө жана флуконазолду жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгилин 20% төмөндөтүүгө алып келет. Рифампицин менен кошумча дарылоо алган оорулууларга Фобос препаратынын дозасын көбөйтүү талап кылынышы мүмкүн.
Флуконазолдун ичүүчү түрүн аны тамак, циметидин, антациддер менен бир убакта ичүүдө өз ара таасири, ошондой эле чучук затты көчүрүүдөн кийин денени жалпы нурдантууда бул факторлор флуконазолду (Фобос препараты) сиңирүүгө клиникалык олуттуу таасир бербей тургандыгын көрсөткөн.

Фобос препаратынын башка дары каражаттарына таасири
Флуконазол цитохрома Р450 (CYP) 2С9 изоферментинин күчтүү басаңдаткычы жана CYP3A4 ферментинин орточо басаңдаткычы болуп эсептелет, мындан сырткары ал ошондой эле CYP2C19 изоферментинин басаңдаткычы болуп саналат. Төмөндө көрсөтүлгөн өз ара таасирлеринен сырткары, Фобос препараты менен бир убакта колдонууда CYP2C9 жана CYP3A4 ферменттери менен зат алмашуучу башка каражаттардын плазмалык концентрацияларынын жогорулоо коркунучу бар, ошондуктан, бул айкалыштарды колдонууда этияттыкты сактоо керек, ал эми бейтаптарды дыкат көзөмөлдөө зарыл. Жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили узактыгынан улам, флуконазол препаратынын ферменттик системага жабыркатуучу таасири аны ичүүнү токтоткондон кийин 4-5 күн бою сакталат.
Альфентанил: Фобос препараты менен бир убакта дарылоодо клиренсинин жана бөлүштүрүү көлөмүнүн төмөндөшү, ошондой эле альфентанилдин ТА (жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили) узарышы байкалат. Таасир берүү механизми болуп CYP3A4 ферментин флуконазол менен жабыркатуу эсептелиши мүмкүн, ага байланыштуу, альфентанил дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн.
Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол амитриптилин жана нортриптилиндин таасирин күчөтөт. 5-нортриптилин жана/же S-амитриптилиндин концентрациясы бириктирилген дарылоонун башында жана дарылоо башталгандан кийин бир жумадан кийин өлчөнүшү мүмкүн. Зарылдыгына жараша, амитриптилин/нортриптилиндин дозалары түзөтүлүшү керек.
Амфотерицин В: флуконазолду В амфотерицин менен бирге колдонууда иммунитети нормасындагы жана начар бейтаптарда төмөнкү натыйжалар болушу мүмкүн: *C. Albicans* пайда болгон системалуу инфекцияларда бир аз кошумча мите козу карынга каршы таасири, *Cryptococcus neoformans* пайда болгон баш сөөк ичиндеги инфекциялардын эч кандай өз ара таасири; *A. Fumigatus* пайда болгон системалуу инфекцияда эки каражаттардын карама-каршылыгы. Натыйжаларынын клиникалык мааниси так белгилүү эмес.
Антикоагулянттар: флуконазол варфарин менен бир убакта колдонууда протромбиндик убакыттын 12% узарышын пайда кылат. Башка мите козу карынга каршы азолдук препараттарды колдонуу сыяктуу эле, флуконазол варфарин менен бир убакта кабыл алган оорулууларда протромбиндик убакыттын узарышы менен байланышкан кан агуу көрүнүштөр (кандуу шишик, мурундан кан агуу, ашказан-ичеги кан агуулары, гематуриялар жана кан өтүүлөр) тууралуу маалымдалган, ошондуктан кумариндик катардагы антикоагулянттарды кабыл алган оорулууларга протромбиндик убакытты дыкат көзөмөлдөө зарыл (ошондой эле варфариндин дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн).
Бензодиазепиндер (кыска таасирдеги), б.а. мидазолам, триазолам: мидазоламды пероралдуу ичкенден кийин флуконазол психомоторлук таасирлер түрүндө көрүнгөн мидазоламдын концентрациясынын олуттуу жогорулашын пайда кылган. 200 мг флуконазолду жана 7,5 мг мидазоламды бир убакта пероралдуу ичүү мидазоламдын AUC 3,7 эсе, ал эми анын жарым жартылай бөлүнүү мезгилин 2,2 эсе жогорулатат. Флуконазолду 200 мг күнүмдүк дозада 0,25 мг дозадагы триазоламды пероралдуу ичүү менен бир убакта ичүүдө триазоламдын AUC 4,4 эсе, жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили 2,3 эсе жогорулаган. Триазоламдын таасирин күчөтүү жана узартуу аны флуконазол менен бир убакта дарылоодо байкалган. Флуконазол алган бейтаптарга бензодиазепиндерди бир убакта колдонууда бензодиазепиндер дозасын төмөндөтүү мүмкүндүгүн кароо керек, бейтаптар тиешелүү көзөмөл алдында болушу керек.
Карбамазепин: флуконазол карбамазепиндин зат алмашуусун басат жана кан сары суусундагы акыркысынын концентрациясын 30% жогорулатат. Ушуга байланыштуу карбамазепиндик токсиндүүлүктүн өрчүү коркунучу бар жана анын концентрациясына/таасирине жараша карбамазепиндин дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн.
Кальций каналдарынын блокаторлору: кальций каналдарынын кээ бир антагонисттери (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил жана фелодипин) CYP3A4 ферменти менен зат алмашат.
Флуконазол кальций каналдарынын системалуу таасирин олуттуу жогорулатышы мүмкүн, ошондуктан дарылануу мезгилинде каражаттардын кыйыр таасирлерин тез-тезден мониторингдөө сунушталат.
Целекоксиб: Фобос препараты (суткасына 200 мг) жана 200 мг дозадагы целекоксиб менен бир убакта дарылоодо, целекоксибдин Cmax 68 %, AUC 134% жогорулагандыгы белгиленген. Муну эске алып, Фобос препараты н целекоксиб менен бир убакта колдонууда целекоксиб дозасын 2 эсе азайтуу талап кылынышы мүмкүн.
Циклофосфамид: циклофосфамид жана флуконазол менен бириктирип дарылоо кан сары суусундагы билирубин жана креатинин деңгээлдерин жогорулатууга алып келет. Бул айкалыш кан сары суусундагы билирубин жана креатинин деңгээлдерин дыкат көзөмөлдөөдө гана колдонулушу мүмкүн.
Фентанил: фентанил жана флуконазолдун ортосундагы өз ара таасирлери өрчүшү мүмкүндүгүнөн улам фентанилден ууланган бир өлүмгө учуроо белгиленген. Флуконазол фентанилди бөлүп чыгарууну олуттуу жайлатары көрсөтүлгөн. Фентанилдин жогору концентрациялары дем алуунун жабыркашына алып келиши мүмкүн, муну эске алуу жана дем алуунун жабыркоо белгилерин өз убагында аныктоо үчүн бейтапты дыкат кароо керек, ошондой эле фентанилдин дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн.
А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) гидроксиметилглутарил-коферментинин басаңдаткычтары: флуконазолду CYP3A4, же CYP2C9 (флувастатин) аркылуу зат алмашуучу ГМГ-КоА-редуктаза (аторвастатин, симвастатин) басаңдаткычтары менен бир убакта колдонуу учурларында миопатия жана скелет булчуңдарынын курч некрозунун (рабдомиолиз) өрчүү коркунучу жогорулайт. Эгерде бул каражаттар менен бир убакта дарылоо зарыл болсо, бейтап миопатия жана рабдомиолиз симптомдорун өз убагында аныктоо үчүн көзөмөл алдында болушу, ошондой эле креатинкиназа деңгээлине көзөмөл жүргүзүлүшү керек. Эгерде креатинкиназа деңгээлинин олуттуу жогорулашы белгиленсе же эгерде миопатия/рабдомиолиз дарты аныкталса же күмөн саналса ГМГ-КоА-редуктаза басаңдаткычтарын ичүүнү токтотуу керек.

Иммунодепрессанттар (циклоспорин, эверолимус, сиролимус жана такролимус ж.б.)
Циклоспорин: флуконазол циклоспориндин плазмадагы концентрациясын жана AUC олуттуу жогорулатат. Күнүгө 200 мг дозада флуконазол жана циклоспорин (суткасына 2,7 мг/кг) менен бир убакта дарылоодо циклоспориндин AUC 1,8 эсе көбөйгөндүгү белгиленген. Мындай айкалыш циклоспориндин дозасын төмөндөткөн учурларда гана анын кан плазмасындагы концентрациясына жараша колдонулушу мүмкүн.
Эверолимус: бул өз ара таасири табигый шартта же лабораториялык шартта изилденбесе дагы, флуконазол CYP3A4 жабыркатуу жолу менен эверолимустун сары суу концентрациясын жогорулатышы мүмкүн.
Сиролимус: флуконазол сиролимустун плазмалык концентрациясын, болжол менен, CYP3A4 жана Р-гликопротеин ферменттик системаларынын катышуусу менен сиролимус зат алмашуусун жабыркатуу жолу менен жогорулатат. Бул айкалыш эгерде таасири/концентрациясынын көрсөткүчтөрүнө жараша сиролимустун дозасына түзөтүү жүргүзүлсө колдонулушу мүмкүн.
Такролимус: ичегиде CYP3A4 катышуусу менен зат алмашууну басаңдатуунун эсебинен, флуконазол кан сары суусундагы такролимустун пероралдуу кабыл алынган концентрациясын 5 эсеге чейин жогорулатышы мүмкүн. Такролимус кан тамыр ичине куюлган учурларда фармакокинетикасынын олуттуу өзгөрүүлөрү байкалган эмес (такролимустун жогору деңгээли анын нефротоксиндүүлүк көрүнүштөрү менен байланышкан). Пероралдуу кабыл алынган такролимустун дозасын анын кандагы концентрациясына жараша азайтуу зарыл.
Лозартан: флуконазол ангиотензин II рецепторлорунун антагонизмине жооп берүүчү лозартан жана анын активдүү метаболитинин (Е-3174) зат алмашуусун басат, ошондуктан бейтаптарга дарылануу мезгилинде дайыма артериялык басымды көзөмөлдөө зарыл.
Метадон: флуконазол кан сары суусундагы метадон концентрациясын жогорулатат, ошондуктан метадондун дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн.
Стероиддик эмес сезгенүүгө каршы каражаттар (ССКК): Флурбипрофендин Cmax жана AUC флуконазол менен бир убакта дайындоодо (флурбипрофен менен монодарылоого салыштырмалуу) ылайыгына жараша 23% жана 81% жогорулаган. Ошондой эле негизде, фармакологиялык активдүү изомердин [S-(+)-ибупрофен] Cmax жана AUC флуконазол ибупрофендин (400 мг) рацемиялык аралашмасы менен бир убакта дайындалганда, ибупрофен менен монодарылоого салыштырмалуу ылайыгына жараша 15% жана 82% жогору болгон.
Фобос CYP2C9 аркылуу зат алмашкан (мисалы, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак) башка ССККлардын системалуу таасирин күчөтүшү мүмкүн. Терс кыйыр таасирлерин жана ССКК менен байланышкан токсиндүүлүгүн эрте аныктоо үчүн дайыма мониторингдөө сунушталат, ошондой эле ССКК дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн.
Фенитоин: флуконазол фенитоиндин боор зат алмашуусун басат. 200 мг флуконазол жана 250 мг фенитоинди кошумча кайталап кан тамыр аркылуу куюу 24 фенитоиндин AUC 75% жана Cmin 128% көбөйткөн. Чогуу ичүүдө токсиндүүлүк көрүнүштөрүнөн алыс болуу үчүн фенитоиндин сары суу концентрациясынын деңгээлин көзөмөлдөө керек.
Преднизолон: преднизолон жана флуконазол менен бир убакта узакка (боор трансплантациясынан кийин) дарылоо учурлары катталган, анын натыйжасында дарылоонун үч айынан соң, флуконазолду токтоткондон кийин бөйрөк үстүндөгү бездер кыртышынын курч жетишсиздиги өрчүгөн. Флуконазолду ичүүнү токтотуу, болжолдуу CYP3A4 активдүүлүгүн жогорулатууну пайда кылган, ал преднизолон зат алмашуусунун күчөшүнө алып келген. Флуконазол жана преднизолон менен узакка дарылоо алган оорулууларга, флуконазолду ичүүнү токтотуудан кийин бөйрөк үстүндөгү бездер кыртышынын функциясын дыкат көзөмөлдөө зарыл.
Рифабутин: флуконазол менен бир убакта колдонуу кан сары суусундагы рифабутин деңгээлин 80% чейин жогорулатууга алып келет. Флуконазол жана рифабутин бир убакта дайындалган бейтаптарда увеит өрчүгөн учурлар тууралуу маалымдалган. Фобос препаратын жана рифабутин бир убакта алган бейтаптардын абалын дыкат көзөмөлдөө зарыл.
Саквинавир: CYP3A4 катышуусу жана Р-гликопротеинди басаңдатуу менен саквинавирдин боор зат алмашуусун басуунун эсебинен, флуконазол саквинавирдин AUC 50%, Cmax болжол менен 55% көбөйтөт жана саквинавирдин клиренсин болжол менен 50% азайтат. Фобос препараты менен бир убакта колдонгон учурларда саквинавирдин дозасын түзөтүү талап кылынышы мүмкүн.
Сульфонилмочевина: бир убакта ичүүдө, флуконазол сульфонилмочевинанын пероралдуу каражаттарынын (мисалы, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) сары суусунан жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгилин узартат. Кан глюкозасынын деңгээлин дайыма көзөмөлдөө жана сульфонилмочевинанын дозасын тиешелүү азайтуу сунушталат.
Теофиллин: 200 мг дозада 14 күн бою флуконазолду ичүү теофиллин клиренсинин орточо ылдамдыгын 18% төмөндөтүүгө алып келген. Фобос жана теофиллинди жогорку дозаларда кабыл алган бейтаптарды же теофиллиндин токсиндүү таасиринин жогору коркунучу бар бейтаптарды теофиллинди дозасынан ашыруу белгилерин өз убагында аныктоо максатында (алардын пайда болушунда дарылоого түзөтүү киргизүү керек) дыкат көзөмөлдөө зарыл.
Алкалоид Барвинка: флуконазол алкалоид барвинканын плазмалык деңгээлин жогорулатышы (мисалы, винкристин жана винбластин) жана CYP3A4 басаңдатуучу таасиринен улам нейротоксиндүүлүккө алып келиши мүмкүн.
А витамини: флуконазол менен дарылоону токтоткондон кийин кеткен, БНС менен байланышкан (псевдошишик) терс кыйыр таасирлери өрчүгөн транс-ретин кислотасы (А витамининин кислоталык формасы) жана флуконазол менен бириктирилген дарылоо алган бейтаптан билдирүү бар. Бул айкалыш колдонулушу мүмкүн, бирок БНС менен байланышкан терс кыйыр таасирлеринин өрчүү мүмкүндүгүн эске алуу керек.
Вориконазол (CYP2C9 жана CYP3A4 басаңдаткычы): пероралдуу вориконазолду (1 суткада ар бир 12 саатта 400 мг, андан кийин 2,5 күн бою ар бир 12 саатта 200 мг) жана пероралдуу флуконазолду (1-күнү 400 мг, андан кийин 4 күн бою ар бир 24 саатта 200 мг) бир убакта колдонуу вориконазолдун концентрациясын жана AUC ылайыгына жараша орточо 57% (90% C1: 20%, 107%) жана 79% (90% CI: 40%, 128%) жогорулашына алып келген. Бул таасирди жоюуга мүмкүндүк берген вориконазол же флуконазолдун дозасын азайтуу жана/же ичүү жыштыгын азайтуу аныкталган эмес. Эгерде вориконазол флуконазолду ичкенден кийин дайындалса, терс кыйыр таасирлерин өз убагында аныктоо үчүн мониторинг жүргүзүү сунушталат.
Зидовудин: пероралдуу ичүүдө зидовудиндин клиренси төмөндөгөндүктөн (болжол менен 45%) улам, флуконазол зидовудиндин Cmax жана AUC ылайыгына жараша 84% жана 74% көбөйтөт. Зидовудиндин жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили флуконазол менен бириктирип дарылоодон кийин 128% узарат. Бул айкалышты алган оорулуулар зидовудинди ичүү менен байланышкан кыйыр реакцияларды аныктоо максатында текшерилип турушу керек (кээ бир учурларда зидовудиндин дозасын азайтуу талап кылынышы мүмкүн).
Азитромицин: флуконазол жана азитромициндин ортосунда эч кандай маанилүү фармакокинетикалык өз ара таасирлери аныкталган эмес.
Пероралдуу контрацептивдер: 50 мг дозада флуконазолдун гормондорунун деңгээлине олуттуу таасири белгиленген эмес, ошол эле учурда 200 мг суткалык дозасы этинилэстрадиол жана левоноргестрелдун AUC (концентрация-убакыт ийри алдындагы аянты) 40% жана 24% көбөйүшүн пайда кылат. Ошентип, Фобос препаратын мындай дозаларда көп жолу колдонуу бириктирилген пероралдуу бойго бүтүүгө каршы каражаттардын натыйжалуулугуна таасир тийгизиши мүмкүн эмес.
Ивакафтор: муковисцидоздо трансмембрандык өткөргүчтүктү күчөтүп жөнгө салгыч, ивакафтор менен бир убакта колдонуу анын экспозициясын 3 эсе, ал эми анын гидроксиметил- ивакафтор метаболитин 1.9 эсе жогорулатат. Флуконазол жана эритромицин сыяктуу CYP3A орточо басаңдаткычтары менен кошумча дарылоо алган бейтаптар үчүн ивакафтордун дозасын күнүгө бир жолу 150 мг чейин азайтуу сунушталат.
Тофаситиниб: CYP3A4 орточо басууга жана CYP2C9 (флуконазол) абдан басууга алып келген дары каражаттары менен тофаситинибди бирге ичүүдө таасири жогорулайт.

Өзгөчө көрсөтмөлөр
Сейрек учурларда флуконазолду колдонуу боордун токсиндүү өзгөрүүлөрү, анын ичинде өлүмгө алып келүү, негизинен олуттуу кошумча оорулары бар оорулууларда коштолгон. Жалпы суткалык дозадан, дарылоонун узактыгынан, оорулуунун жынысына жана курагына флуконазолдун гепатотоксиндик таасирлеринин өрчүү жыштыгына анык көз карандылык белгиленген эмес. Флуконазолдун гепатотоксиндик таасири адатта калыбына келме; анын белгилери дарылоону токтоткондон кийин кеткен. Боордун жабыркоо клиникалык белгилери пайда болушунда, флуконазол менен байланышы мүмкүн болгон дарыны токтотуу керек.
АИЖС оорулуулар көпчүлүк каражаттарды колдонууда оор тери реакцияларынын өрчүшүнө жакыныраак. Флуконазол менен байланыштыруучу үстүнкү грибок инфекциялары, бөртмө себебинен дарылоо алган оорулууларда пайда болушунда дарыны токтотуу керек. Инвазивдүү/системалуу мите козу карын инфекциялары бар оорулууларда бөртмө пайда болушунда аларды дыкат көзөмөлдөө керек жана ыйлаакчалуу илдеттер же көп түрдүү эритема пайда болушунда флуконазол токтотулат.
Флуконазолду цизаприд, астемизол, рифабутин, такролимус же башка цитохрома Р450 системасынын изоферменттери менен зат алмашуучу каражаттар менен бир убакта колдонууда этияттыкты сактоо зарыл.
Улгайган бейтаптар
Дозасы бөйрөк функциясын эске алуу менен түзөтүлүшү керек.
Бөйрөк алсыздыгы
Препараттын бир жолку дозасын түзөтүү талап кылынбайт. Фобос препаратын көп жолу кабыл алуу зарыл болгон, бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга 50 мг дан 400 мг чейинки баштапкы доза бул көрсөткүч үчүн сунушталган суткалык дозасынан улам тандалат. Баштапкы жүктөм дозасын ичкенден кийин, андан ары колдонуу үчүн суткалык дозасы (көрсөткүчтөрүнө ылайык аныкталат) зарылдыгына жараша креатинин клиренсине ылайык түзөтүлүшү керек.

Креатинин клиренси (мл/мин)	Сунушталган дозасынан пайызы
>50	100%
≤50 (диализи жок)	50%
Үзгүлтүксүз диализ	100% ар бир диализ сеансынан кийин

Тынымсыз диализ алган бейтаптар ар бир диализ сеансынан кийин сунушталган дозанын 100% алышы керек; бирок диализ күндөрү эмес, бейтаптар алардын креатинин клиренсине ылайык азайтылган дозаны алышы керек.

Кош бойлуу жана бала эмизүү мезгилинде колдонуу
Кош бойлуулук
Кош бойлуулуктун биринчи үч айлыгы мезгилинде флуконазолду кабыл алган аялдарда капыстан бойдон түшүү жогору коркунучу бар.
Энелери үч же андан ашык ай бою флуконазолду жогорку дозаларда (күнүнө 400-800 мг) кокцидиоидомикоз-ду дарылоо үчүн кабыл алган энелердин жаңы төрөлгөн балдарында көпчүлүк кемтиктер (анын ичинде брахицефалия, кулак калканынын дисплазиясы, алдыңкы эмгектин ашыкча чоңоюушу, сандын кыйшаюусу, ийин чыканак синостозу) өрчүгөн учурлар сүрөттөлгөн. Флуконазолду ичүү менен бул учурлардын себеп-өз ара байланышы белгисиз. Дары каражатынын репродуктивдик токсиндүүлүгүнүн коркунучу болушу мүмкүн.
Флуконазол стандарттуу дозаларда жана кыска убакытта дарылоо үчүн күтүлгөн пайда коркунучунан олуттуу жогору болгон учурлардан сырткары кош бойлуулукта колдонулбашы керек.
Флуконазолду жогорку дозаларда жана/же узакка колдонуу үчүн жашоого коркунуч келтирген инфекциялардан сырткары учурларда кош бойлуу мезгилде колдонбош керек.
Бала эмизүү мезгили
Флуконазол эне сүтүнө кирет жана кан плазмасындагыга салыштырмалуу төмөн концентрацияга жетет. Фобос препапаратынын стандарттуу 200 мг (же азыраак) дозасын бир жолу ичкенден кийин бала эмизүүнү улантууга болот. Фобос препаратынын көп дозасын ичүү же көп жолу ичүү зарылдыгында бала эмизүүнү улантуу сунушталбайт.

Педиатрияда колдонуу
Чоң адамдардыкына окшош инфекциялардагыдай эле дарылоонун узактыгы клиникалык жана микологиялык таасирге көз каранды. Балдар үчүн препараттын суткалык дозасы чоң адамдардыкынан жогору болбошу керек.

Унаа каражаттарын же потенциалдуу коркунуч келтирген механизмдерди башкаруу жөндөмдүүлүгүнө дары каражатынын таасир берүү өзгөчөлүктөрү.
Автомобилди башкаруу же техникаларды колдонууда этияттыкты сактоо керек, себеби баш айлануу же карышуулар пайда болушу мүмкүн.

Чыгаруу формасы жана таңгагы
7 капсуладан поливинилхлорид/поливинилиденхлорид пленкадан жана лакталып басылган алюминий фольгадан контурлуу уячалуу таңгакка салынат.
1 контурлуу таңгак медицинада колдонуу боюнча нускамасы менен бирге картон кутуга салынат.

Сактоо шарты
Жарык тийбеген жерде, 25°С жогору эмес аба табында сакталат.
Балдар жетпеген жерде сактоо керек!

Жарактуулук мөөнөтү
4 жыл. Жарактуулук мөөнөтү бүткөндөн кийин колдонууга болбойт.

Берүү шарты
Дарыгердин рецепти боюнча.

Соода маркасынын жана каттоо күбөлүгүнүн ээси
Vegapharm LLP
Unit 18, 53 Norman Road, Greenwich Centre Business Park,
London, England, SE10 9QF, Улуу Британия

Өндүрүүчү
Replek Farm Ltd., Skopje
Kozle Str. 188, 1000 Skopje, Македония Республикасы

Кыргыз Республикасынын аймагында керектөөчүлөрдөн продукттун сапаты боюнча арыз дооматтарды кабыл алуучу уюмдун дареги:
«Аман Фарм» ЖЧК
Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Тыныстанов көч.4а үй, 11-батир,
E-mail: aman.pharm12@gmail.com