ФОБОС

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торговое название
Фобос

Международное непатентованное название
Флуконазол

Лекарственная форма
Капсулы

Состав
Одна капсула содержит
Активное вещество - флуконазол 200 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, кукурузный крахмал, диоксид кремния коллоидный безводный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат.
Состав пустой капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171).

Описание
Твердые желатиновые капсулы размером №0, с корпусом и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул - однородный порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Противогрибковые препараты для системного применения. Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола и тетразола. Флуконазол.
Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Противогрибковое средство. Ингибирует активность грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450; останавливает превращение ланостерола грибковой клетки в мембранный липид эргостерол. В результате этого увеличивается проницаемость клеточной мембраны, нарушается ее рост и репликация.
Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованный кандидоз на фоне подавленного иммунитета), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), Microsporum spp. и Trichophyton spp; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) *и Histoplasma capsulatum* при нормальном или подавленном иммунитете. Флуконазол, являясь высоко избирательным для цитохрома Р450 грибков, не угнетает эти энзимы в органах человека; в наименьшей степени ингибирует зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека.
Фармакокинетика
Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (пища не влияет на скорость всасывания), биодоступность - 90%.
Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) после приема внутрь, натощак 150 мг - 0,5-1,5 ч. Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы.
Равновесная концентрация достигается к 4-5 дню приема. Связь с белками - 11-12%. Хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. При грибковом менингите концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 80% от таковой в плазме. В потовой жидкости, эпидермисе и в роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные.
После приема внутрь 150 мг на 7 день концентрация в роговом слое дермы - 23.4 мкг/г, а через неделю после приема второй дозы - 7.1 мкг/г; концентрация в ногтях после 4 мес применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю - 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г - в пораженных ногтях.
Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 30 ч. Выводится преимущественно почками (80% - в неизмененном виде, 11% - в виде метаболитов). Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина (КК).
Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратно пропорциональная зависимость между $T_{1/2}$ и КК. После гемодиализа в течение 3 ч концентрация в плазме крови флуконазола снижается на 50%.

Показания к применению
- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (в т.ч. легких, кожи), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммуносупрессии (в т.ч. у больных СПИД, при трансплантации органов); препарат можно использовать для профилактики криптококковой инфекции у больных СПИД;
- генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции (в т.ч. инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевыводящих путей). Лечение может проводиться у больных со злокачественными новообразованиями, больных отделений интенсивной терапии, больных, получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза;
- кандидоз слизистых оболочек в т.ч. полости рта и глотки (включая атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов), пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, кандидозы кожи; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;
- генитальный кандидоз: вагинальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий), профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;
- микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикоз и кожные кандидозные инфекции;
- глубокие эндемические микозы, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой;
- одновременный прием терфенадина во время многократного применения Фобоса в дозе 400 мг/сутки и более;
- одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредствам фермента CYP3A4, такие как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, амиодарон и эритромицин;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью применять: почечная и/или печеночная недостаточность.

Способ применения и дозы
Внутрь. Взрослым, при *криптококковых инфекциях, кандидемии, диссеминированном кандидозе, др. инвазивных кандидозных инфекциях* в 1 день назначают 400 мг, затем - по 200-400 мг 1 раз в сутки.
Длительность курса зависит от клинической и микологической реакции (при криптококковых менингитах составляет минимум 6-8 недель).
Для *профилактики криптококкового менингита у больных СПИДом* терапию в дозе 200 мг в сутки можно продолжать длительное время.
При *орофарингеальном, кандидозе* - 50-100 мг 1 раз в сутки, в течение 7-10 дней, у больных с подавленным иммунитетом - лечение более длительное (14 и более дней).
При *атрофическом пероральном кандидозе,* связанном с ношением зубных протезов, - 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.
При *других кандидозных инфекциях слизистых оболочек* - 50-100 мг в сутки, длительность лечения 14-30 дней.
Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом* после завершения полного курса первичной терапии - по 150 мг 1 раз в неделю.
При *вагинальном кандидозе* - 150 мг однократно, внутрь. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг.
При *инфекциях кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области и кандидозных инфекциях* - 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки, длительность лечения 2-4 недели (до 6 недель).
При *онихомикозе* - 150 мг 1 раз в неделю; лечение продолжается до смены инфицированного ногтя.
При *глубоких эндемических микозах* - 200-400 мг в сутки, длительность терапии определяется индивидуально.
Детям, при кандидозе слизистых оболочек - 3 мг/кг в сутки, в первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг.
При лечении генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции - 6-12 мг/кг в сутки.
Для *профилактики грибковых инфекций* - по 3-12 мг/кг в сутки.
При *почечной недостаточности* первоначально вводится ударная доза 50-400 мг; при КК более 50 мл/мин назначают обычную суточную дозу, при КК 11-50 - 50% рекомендуемой дозы или обычную дозу раз в 2 дня; больным, находящимся на гемодиализе - 1 дозу после каждого диализа.

Побочные действия
Наиболее часто (> 1/10) сообщалось о таких побочных реакциях, как головная боль, боли в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение в крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, сыпь.
Следующие побочные реакции наблюдались во время лечения флуконазолом со следующей частотой: очень часто (>1/10); часто (>1/100 до <1/10); нечасто (>1/1000 до <1/100); редко (>1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), не известно (не может быть оценено по имеющимся данным).
Часто (от >1/100 до <1/10)
- головная боль
- тошнота, рвота, боль в животе, диарея
- повышения уровня щелочной фосфатазы, сывороточного уровня аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), анемия
- сыпь

Нечасто (от >1/1,000 до <1/100)
- малокровие
- бессонница, сонливость
- судороги, головокружение, парестезия, изменение вкуса
- вертиго
- диспепсия, запор, метеоризм, сухость во рту, снижение аппетита
- холестаз, желтуха, повышения уровня билирубина
- зуд, лекарственная сыпь (включая стойкую медикаментозную сыпь), токсидермия, крапивница, повышение потоотделение,
- миалгия
- усталость, недомогание, слабость, лихорадка

Редко (от >1/10,000 до <1/1,000)
- агранулоцитоз, лейкопения, нейропатия, тромбоцитопения
- анафилаксия
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия
- тремор
- тахикардия, трепетание/мерцание желудочков, увеличение интервала QT
- диспепсия, метеоризм, сухость во рту
- гепатотоксичность, включая редкие случаи с летальным исходом, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярные повреждения
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивена-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

У больных СПИДом или злокачественными новообразованиями при лечении флуконазолом и похожими препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени, однако клиническое значение этих изменений и их связь с применением лекарственного препарата не установлена.

Передозировка
Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.
Лечение: симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50%.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Противопоказано одновременное применение с нижеперечисленными лекарственными препаратами
Амиодарон: одновременное применение с амиодароном может привести к замедлению метаболизма амиодарона и вызывать удлинение интервала QT. Одновременное применение препарата Фобос и амиодарона противопоказано (см раздел «Особые указания»),
Цизаприд: поступали сообщения о сердечно-сосудистых нарушениях, включая удлинение интервала QT у пациентов, которые одновременно получали флуконазол и цизаприд. Одновременное применение флуконазола в суточной дозе 200 мг и цизаприда по 20 мг четыре раза в день вызывает значительное увеличение концентрации в плазме цизаприда и удлинение интервала QT. Сопутствующее лечение флуконазолом и цизапридом противопоказано.
Терфенадин: у пациентов, получающих азолы имидазола в сочетании с терфенадином развивались серьезные сердечные аритмии, связанные с удлинением интервала QTc. В одном исследовании с применением суточной дозы флуконазола 200 мг не отмечалось удлинения интервала QTc. В другом исследовании с использованием суточной дозы флуконазола 400 мг и 800 мг было выявлено, что флуконазол в дозе 400 мг в сутки и более, при одновременном приеме, значительно повышает уровень в плазме крови терфенадина. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или более с терфенадином противопоказано. Применение флуконазола в дозах ниже 400 мг в день совместно с терфенадином следует тщательно контролировать.
Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом может снижать клиренс астемизола, а повышение концентрации в плазме крови астемизола может привести к удлинению интервала QT и редко к появлению жизнеугрожающей аритмии. Совместное применение препарата Фобос и астемизола противопоказано.
Пимозид: хотя данное взаимодействие не изучалось в естественных условиях или в пробирке, сопутствующее применение препарата Фобос с пимозидом может привести к замедлению метаболизма пимозида. Повышение концентрации Пимозида в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких проявлениях к жизнеугрожающей аритмии, в связи с чем совместное применение препарата Фобос и пимозида противопоказано.
Хинидин: хотя данное взаимодействие не изучалось в естественных условиях или в лабораторных условиях, одновременное применение препарата флуконазола с хинидином может привести к замедлению метаболизма хинидина, что в свою очередь может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях к проявлению аритмии. Одновременное применение препарата Фобос и хинидина противопоказано.
Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина может увеличить риск кардиотоксичности (удлинения интервала QT, трепетание/мерцание желудочков) и как следствие привести к внезапной смерти от остановки сердца. Совместное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Не рекомендовано одновременное применение следующих лекарственных препаратов
Галофантрин: флуконазол может повысить концентрацию галофантрина в плазме из-за угнетающего эффекта на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола (препарата Фобос) и галофантрина может повысить риск кардиотоксичности (удлинения интервала QT, трепетания/мерцания) и как следствие внезапной смерти от остановки сердца. Такого сочетания следует избегать.

Одновременное применение лекарственных препаратов, требующее соблюдение мер предосторожности и при необходимости корректировки дозы препарата Фобос
Гидрохлоротиазид: одновременное применение гидрохлоротиазида и флуконазола повышает на 40% концентрацию флуконазола в плазме, однако это повышение не требует изменения дозировки препарата Фобос у пациентов, получающих одновременно диуретики.
Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC (площадь под кривой концентрация-время) на 25% и к 20% снижению периода полувыведения флуконазола. У больных, получающих сопутствующую терапию рифампицином, может потребоваться увеличение дозы препарата Фобос.
Взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела после пересадки костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола (препарата Фобос).

Влияние препарата Фобос на другие лекарственные препараты
Флуконазол является мощным ингибитором изофермента цитохрома Р450 (CYP) 2С9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4, кроме того он также является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме взаимодействий, указанных ниже, существует риск повышения плазменных концентраций других препаратов, метаболизирующихся ферментами CYP2C9 и CYP3A4 при одновременном применении с препаратом Фобос, поэтому, следует проявлять осторожность при использовании этих комбинаций, а за пациентами необходим тщательный контроль. Из-за длительного периода полувыведения угнетающее действие препарата флуконазола на ферментные системы сохраняется в течение 4-5 дней после прекращения его приема.
Альфентанил: при одновременной терапии с препаратом Фобос наблюдается снижение клиренса и объема распределения, а также удлинение T½ (периода полувыведения) альфентанила. Возможным механизмом действия является угнетение флуконазолом фермента CYP3A4, в связи с чем, может потребоваться коррекция дозы альфентанила.
Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрация 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина может быть измерена в начале комбинированной терапии и через неделю после начала лечения. При необходимости, дозы амитриптилина/нортриптилина должны быть скорректированы.
Амфотерицин В: при применении совместно флуконазола с амфотерицином В у пациентов с нормальным и ослабленным иммунитетом возможны следующие результаты: небольшое дополнительное противогрибковое действие при системных инфекциях, вызванных *C. Albicans*; никакого взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans;* антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение результатов точно не известно.
Антикоагулянты: флуконазол при одновременном применении с варфарином вызывает удлинение протромбинового времени на 12%. Как и при применении других азольных противогрибковых препаратов, сообщалось об эпизодах кровотечений (гематом, кровотечений из носа, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены), связанных с удлинением протромбинового времени у больных, получавших флуконазол одновременно с варфарином, поэтому больным, принимающим антикоагулянты кумаринового ряда необходим тщательный контроль протромбинового времени (может также потребоваться коррекция дозы варфарина).
Бензодиазепины (короткого действия), т.е. мидазолам, триазолам: после перорального приема мидазолама, флуконазол вызывал существенное повышение концентрации мидазолама, проявляющееся в виде психомоторных эффектов. Одновременный пероральный прием флуконазола 200 мг и 7,5 мг мидазолама повышает AUC мидазолама в 3,7 раза, а его период полураспада в 2,2 раза. При приеме флуконазола в ежедневной дозе 200 мг одновременно с пероральным приемом триазолама в дозе 0,25 мг, AUC триазолама повышался в 4,4 раза, а период полувыведения в 2,3 раза. Потенцирование и удлинение эффекта триазолама наблюдалось при его одновременном лечении с флуконазолом. При одновременном применении бензодиазепинов пациентами, получающими флуконазол, следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепинов, пациенты должны находиться под надлежащим контролем.
Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает на 30% концентрацию последнего в сыворотке крови. В связи с этим существует риск развития карбамазепиновой токсичности и может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от его концентрации/эффекта.
Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол может значительно повышать системное воздействие антагонистов кальциевых каналов, поэтому в период лечения рекомендуется частый мониторинг побочного действия препаратов.
Целекоксиб: при одновременной терапии препаратом Фобос (200 мг в сутки) и целекоксибом в дозе 200 мг, отмечалось повышение C_{max} целекоксиба на 68 %, AUC на 134%. Учитывая это, при одновременном применении препарата Фобос с целекоксибом, может потребоваться уменьшение в 2 раза дозы целекоксиба.
Циклофосфамид: комбинированная терапия циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровней билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эта комбинация может быть использована только при строгом контроле уровней билирубина и креатинина в сыворотке крови.
Фентанил: отмечался один смертельный случай от интоксикации фентанилом из-за возможного развития взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Было показано, что флуконазол значительно замедляет выведение фентанила. Повышенные концентрации фентанила могут привести к угнетению дыхания, это следует учитывать и тщательно следить за пациентом для своевременного выявления признаков угнетения дыхания, может также потребоваться корректировка дозировки фентанила.
Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы): в случае одновременного применения флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, симвастатин) метаболизирующихся посредством CYP3A4, или CYP2C9 (флувастатин), повышается риск развития миопатии и острого некроза скелетных мышц (рабдомиолиза). Если одновременная терапия этими препаратами необходима, пациент должен находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также должен проводиться контроль уровня креатинкиназы. Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить, если отмечается значительное повышение уровня креатинкиназы, или если диагностирована или подозревается миопатия/рабдомиолиз.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус и др.)
Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию в плазме и AUC циклоспорина. При одновременной терапии флуконазолом в дозе 200 мг в день и циклоспорина (2,7 мг/кг/сут) отмечалось 1,8-кратное увеличение AUC циклоспорина. Такое сочетание может применяться только в случае снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации в плазме крови.
Эверолимус: хотя данное взаимодействие не изучалось в естественных условиях или в лабораторных условиях, флуконазол может повышать сывороточные концентрации эверолимуса путем угнетения CYP3A4.
Сиролимус: флуконазол повышает плазменную концентрацию сиролимуса, предположительно, путем угнетения метаболизма сиролимуса с участием ферментных систем CYP3A4 и Р-гликопротеина. Эта комбинация может применяться, если проводится коррекция дозы сиролимуса в зависимости от показателей эффекта/концентрации.
Такролимус: за счет ингибирования метаболизма с участием CYP3A4 в кишечнике, флуконазол может до 5 раз повышать концентрацию перорального принятого такролимуса в сыворотке крови. В тех случаях, когда такролимус вводится внутривенно, существенных изменений фармакокинетики не наблюдалось (повышенные уровни такролимуса связаны с проявлениями его нефротоксичности). Дозу перорально вводимого такролимуса, в зависимости от его концентрации в крови, необходимо уменьшать.
Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана и его активного метаболита (Е-3174), отвечающего за антагонизм к рецепторам ангиотензина II, поэтому пациентам в период лечения необходимо постоянно контролировать артериальное давление.
Метадон: флуконазол повышает концентрацию метадона в сыворотке крови, поэтому может потребоваться коррекция дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): C_{max} и AUC флурбипрофена повышались на 23% и 81%, соответственно, при одновременном назначении с флуконазолом (в сравнении с монотерапией флурбипрофеном). Аналогичным образом, C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] были повышены на 15% и 82%, соответственно, когда флуконазол назначался одновременно с рацемической смесью ибупрофена (400 мг), в сравнении с монотерапией ибупрофеном.
Фобос может усилить системное воздействие других НПВП, которые метаболизируются посредством CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется частый мониторинг для раннего выявления нежелательных побочных действий и токсичности, связанной с НПВП, также может потребоваться коррекция дозы НПВП.
Фенитоии: флуконазол угнетает печеночный метаболизм фенитоина. Сопутствующее повторное введение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно, вызвало увеличение AUC24 фенитоина на 75% и C_{min} на 128%. При совместном приеме, сывороточные уровни концентрации фенитоина следует контролировать, чтобы избежать проявлений токсичности.
Преднизолон: зарегистрирован случай длительного (после трансплантации печени), одновременного лечения преднизолоном и флуконазолом, в результате которого после трех месяцев терапии, после отмены флуконазола, развилась острая недостаточность коры надпочечников. Прекращение приема флуконазола, предположительно вызвало повышение активности CYP3A4, которое привело к усилению метаболизма преднизолона. Больным, получающим долгосрочное лечение флуконазолом и преднизолоном, после отмены приема флуконазола, необходимо тщательно контролировать функцию коры надпочечников. *Рифабутин:* одновременное применение с флуконазолом приводит к повышению уровня рифабутина в сыворотке крови до 80%. Сообщалось о случаях развития увеита у пациентов, которым одновременно назначали флуконазол и рифабутин. Необходим тщательный контроль состояния пациентов, получающих одновременно препарат Фобос и рифабутин.
Саквинавир: за счет угнетения печеночного метаболизма саквинавира с участием CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина, флуконазол увеличивает AUC саквинавира примерно на 50%, C_{max} примерно на 55% и уменьшает клиренс саквинавира примерно на 50%. В случаях одновременного применения с препаратом Фобос, может потребоваться коррекция дозы саквинавира.
Сульфонилмочевина: при одновременном приеме, флуконазол удлиняет период полувыведения из сыворотки пероральных препаратов сульфонилмочевины (например, хлорпропамида, глибенкламида, глипизида, толбутамида). Рекомендуется частый контроль уровня глюкозы крови и соответствующее уменьшение дозы сульфонилмочевины.
Теофиллин: прием флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней приводил к снижению средней скорости клиренса теофиллина на 18%. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами, принимающими Фобос и теофиллин в высоких дозах, или за пациентами с повышенным риском токсического действия теофиллина, с целью своевременного выявления симптомов передозировки теофиллина (при их появлении, в терапию следует внести корректировку).
Алкалоид Барвинка: флуконазол может повысить плазменные уровни алкалоида барвинка (например, винкристин и винбластин) и привести к нейротоксичности, из-за ингибирующего действия на CYP3A4.
Витамин А: имеется сообщение от пациента, получавшего комбинированную терапию с транс-ретиноевой кислотой (кислотной формой витамина А) и флуконазолом, у которого развился нежелательный побочный эффект, связанный с ЦНС (псевдоопухоль), который исчез после прекращения лечения флуконазолом. Эта комбинация может применяться, но следует иметь в виду возможность развития, связанных ЦНС нежелательных побочных эффектов.
Вориконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4): одновременное применение перорального вориконазола (400 мг каждые 12 часов в 1 сутки, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и перорального флуконазола (400 мг в 1-й день, затем 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению концентрации и AUC вориконазола в среднем на 57% (90% С1: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%), соответственно. Уменьшение дозы и/или частоты приема вориконазола или флуконазола, которые позволяют устранить этот эффект не установлены. Рекомендуется проведение мониторинга для своевременного выявления нежелательных побочных эффектов, если вориконазол назначается после флуконазола.
Зидовудин: из-за снижения (приблизительно на 45%) клиренса зидовудина при пероральном приеме, флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74%, соответственно. Период полувыведения зидовудина удлиняется на 128% после комбинированной терапии с флуконазолом. Больные, получающие эту комбинацию должны наблюдаться с целью выявления побочных реакций, связанных с приемом зидовудина (в некоторых случаях может потребоваться уменьшение дозы зидовудина).
Азитромицин: не было обнаружено никакого значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином.
Пероральные контрацептивы: не отмечено существенного влияния на уровень гормонов флуконазола в дозе 50 мг, в то время как суточная доза 200 мг вызывает увеличение на 40% и 24%, AUC (площади под кривой концентрация-время) этинилэстрадиола и левоноргестрела. Таким образом, многократное применение препарата Фобос в таких дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных противозачаточных препаратов.
Ивакафтор: одновременное применение с ивакафтором, регулятором усиления трансмембранной проводимости при муковисцидозе, повышает его экспозицию в 3 раза, а его метаболита гидроксиметил-ивакафтора в 1.9 раз. Для пациентов, принимающих сопутствующую терапию умеренными ингибиторами CYP3A, такими как флуконазол и эритромицин рекомендуется уменьшение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в день. *Тофаситиниб:* повышается воздействие при совместном приеме тофаситиниба с лекарственными препаратами, которые приводят к умеренному угнетению CYP3A4 и сильному угнетению CYP2C9 (флуконазол).

Особые указания
В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Не отмечено явной зависимости частоты развития гепатотоксических эффектов флуконазола от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.
Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного, получающего лечение по поводу поверхностной грибковой инфекции, сыпи, которую можно связать с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными
грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.
Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола с цизапридом, астемизолом, рифабутином, такролимусом или другими препаратами, метаболизирующимися изоферментами системы цитохрома Р450.
Пожилые пациенты
Дозировка должна быть скорректирована с учетом функции почек.
Почечная недостаточность
Корректировка однократной дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушением функции почек, которым необходимо многократно принимать препарат Фобос, выбирается начальная доза от 50 мг до 400 мг, исходя из рекомендуемой суточной дозы для данного показания. После приема начальной нагрузочной дозы, суточная доза для дальнейшего применения (определяется в соответствии с показанием) и должна при необходимости корректироваться в соответствии с клиренсом креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого сеанса диализа

Пациенты, получающие регулярный диализ должны получать 100% от рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа; но в не диализные дни, пациенты должны получать уменьшенную дозу в соответствии с их клиренсом креатинина.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Повышенный риск спонтанных абортов у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности.
Описаны случаи множественных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг в день) для лечения кокцидиоидомикоза. Причинно-следственная взаимосвязь этих случаев с приемом флуконазола неясна. Возможен риск репродуктивной токсичности лекарственного средства.
Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не должен использоваться при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск.
Флуконазол в высоких дозах и / или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.
Период лактации
Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций ниже, чем в плазме крови. Грудное вскармливание можно продолжать после однократного приема стандартной дозы 200 мг (или меньше) препарата Фобос. Не рекомендуется продолжать грудное вскармливание при необходимости многократного приема или приема большой дозы препарата Фобос.

Применение в педиатрии
Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых.
Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.
Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или использовании техники, поскольку могут возникнуть головокружение или судороги.

Форма выпуска и упаковка
По 7 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения
Хранить в защищённом от света месте при температуре не выше 25ºС.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
4 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска
По рецепту врача.

Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения:
Vegapharm LLP
Unit 18, 53 Norman Road, Greenwich Centre Business Park,
London, England, SE10 9QF, Великобритания

Производитель
Replek Farm Ltd., Skopje
Kozle Str. 188, 1000 Skopje, Республика Македония

Адрес организации, принимающей на территории Кыргызской Республики претензии от потребителей по качеству продукта:
ОсОО «Аман Фарм»
Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Тыныстанова дом 4а, кв. 11,
E-mail: aman.pharm12@gmail.com