МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002448-290517
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
САФОЦИД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Сафоцид

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Флуконазол + азитромицин + секнидазол

Лекарственная форма: таблеток набор

Состав:

Флуконазол

1 таблетка содержит**:**

активное вещество: флуконазол – 150 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, краситель пунцовый [Понсо 4R] [Е 124].

Азитромицин

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: азитромицина дигидрат – 1048 мг (в пересчете на азитромицин – 1000 мг); *вспомогательные вещества:* натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, повидон-К30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный; *состав оболочки:* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), диэтилфталат, тальк, титана диоксид, макрогол-4000, краситель пунцовый [Понсо 4R] [Е 124].

Секнидазол

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: секнидазол – 1000 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон (PVPK - 30), тальк, магния стеарат; *состав оболочки*: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), диэтилфталат, тальк, титана диоксид, макрогол-4000.

Описание:

Флуконазол

Таблетки плоскоцилиндрические розового цвета с фаской и риской. На изломе таблетки

розового цвета.

Азитромицин

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской. На изломе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Секнидазол

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской. На изломе таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство комбинированное.

Код АТХ: [J01RA]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол

Триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от цитохрома Р450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в мембранный липид - эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Флуконазол продемонстрировал активность *in vitro* и в клинических исследованиях в отношении следующих микроорганизмов: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (многие штаммы умеренно чувствительны), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*. Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в т.ч. при иммунодепрессии). Не обладает антиандрогенной активностью.

Азитромицин

Антибактериальное средство широкого спектра действия, азалид, действует бактериостатически. Связываясь с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных,

анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов.

В большинстве случаев к азитромицину чувствительны: аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительный), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae,* стрептококки групп C, G; аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae*; анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyriomonas spp., Peptostreptococcus spp.;* другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.*

Микроорганизмы с приобретаемой резистентностью к азитромицину: *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-устойчивый).

Микроорганизмы, изначально устойчивые: аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus* spp. (метициллин-устойчивые стафилококки с очень высокой частотой обладают приобретенной устойчивостью к макролидам); грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину; анаэробы: *Bacteroides fragilis*.

Секнидазол

Противомикробное и противопротозойное средство; производное нитроимидазола. Оказывает бактерицидное (против грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий) и амебицидное (внутри- и внекишечное) действие. Секнидазол особенно активен в отношении *Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica.* Взаимодействует с ДНК микробной клетки, вызывает нарушение спиральной структуры, разрыв нитей, подавление синтеза нуклеиновых кислот и гибель клетки.

Фармакокинетика

Флуконазол

Абсорбция - высокая, биодоступность - 90%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. После приема внутрь натощак 150 мг время достижения максимальной концентрации - 0,5-1,5 ч, максимальная концентрация флуконазола в плазме (C_{max}) составляет 90% от концентрации в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5–3,5 мг/л. Связь с белками плазмы - 11-12%. Концентрация в плазме находится в прямой зависимости от дозы. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогична таковой в плазме.

Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. Хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при грибковом менингите концентрация в СМЖ составляет около 85% от таковой в плазме. В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме; период полувыведения ($T_{1/2}$) флуконазола составляет около 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 обратная зависимость между $T_{1/2}$ и КК. После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%. Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол при вагинальном кандидозе однократно.

Азитромицин

Азитромицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5 – 2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37%. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10-50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24-34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в течение 5-7 дней после приема последней дозы. В печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны. У азитромицина очень длинный период полувыведения – 35-50 ч. Период полувыведения из тканей значительно больше. Азитромицин выводится, в основном, в

неизмененном виде – 50% кишечником, 6% почками.

Секнидазол

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ; биодоступность - около 80%. После однократного приема внутрь 2 г максимальная концентрация в плазме достигается через 3-4 ч. Метаболизируется в печени. Период полувыведения секнидазола из плазмы крови составляет около 25 ч. Препарат медленно выводится из организма, в основном почками; около 50% принятой дозы экскретируется за 120 ч. Проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, экскретируется в грудное молоко.

Показания к применению

Сочетанные инфекции мочеполового тракта, передающиеся половым путем, такие как гонорея, трихомониаз, хламидиоз, бактериальный вагиноз, грибковые инфекции, а также сопровождающие их специфические и неспецифические циститы, уретриты, вульвовагиниты и цервициты.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным соединениям со сходной флуконазолу структурой; повышенная чувствительность к азитромицину или другим компонентам препарата; повышенная чувствительность к эритромицину, другим макролидам, кетолидам; повышенная чувствительность к секнидазолу, другим производным имидазола или другим компонентам препарата.

Одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин и амиодарон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием с эрготамином, дигидроэрготамином.

Нарушения функции печени тяжелой степени, органические заболевания центральной нервной системы, заболевания крови (в т.ч. в анамнезе); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; терминальная почечная недостаточность с СКФ (скорость клубочковой фильтрации) менее 10 мл/мин; у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов): с

врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих терапию антиаритмическими препаратами классов IA (прокаинамид) и III (дофетилид, соталол), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомагниемии, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или тяжелой сердечной недостаточностью, с органическими заболеваниями сердца; одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина; одновременный прием терфенадина; миастения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимают одновременно все 4 таблетки, входящие в состав блистера, с учетом приема пищи (т.к. всасывание азитромицина меняется при одновременном приеме пищи, его лучше принять за час до еды или через 2 часа после еды), однократно.

Побочное действие

Флуконазол

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, рвота, тошнота, диарея, метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор; повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение, нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, алопеция, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь, анафилаксия (включая ангионевротический отек), отек лица.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт».

Со стороны обмена веществ: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, миалгия, вертиго.

Азитромицин

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез, изменение цвета языка, панкреатит; гепатит, нарушение функции печени, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени), некроз печени, фульминантный гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость, реакция фотосенсибилизации, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности, анафилактическая реакция.

Инфекционные заболевания: кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта и гениталий, пневмония, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит, псевдомембранозный колит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, боль в области почек, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, понижение артериального давления, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», желудочковая тахикардия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность, ажитация, гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: расстройство слуха, вертиго, нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее, артралгия.

Прочие: астения, анорексия, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки; метроррагии, нарушение функции яичек, нарушение зрения, одышка, носовое кровотечение.

Лабораторные данные: снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, повышение количества базофилов, повышение количества моноцитов, повышение количества нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови, повышение активности АСТ, АЛТ, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение содержания хлора в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение количества тромбоцитов, повышение гематокрита, повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови, изменение содержания натрия в плазме крови.

Секнидазол

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, «металлический» привкус во рту, глоссит, стоматит.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения (умеренная и обратимая).

Со стороны нервной системы: головокружение, нарушение координации движений, атаксия, парестезии, полинейропатия.

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Прочие: лихорадка.

Передозировка

Случаи передозировки набора таблеток Сафоцид не описаны. В случае передозировки следует немедленно обратиться к врачу.

Флуконазол. *Симптомы:* галлюцинации, параноидальное поведение. *Лечение:* симптоматическое; промывание желудка (при необходимости), форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 часов снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Азитромицин. *Симптомы:* тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея. *Лечение*: симптоматическое; прием активированного угля, контроль жизненно важных функций.

Секнидазол. *Симптомы:* усиление дозозависимых побочных эффектов. *Лечение*:

симптоматическое; промывание желудка, прием активированного угля.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Флуконазол

Одновременное применение со следующими препаратами ***противопоказано***:

Астемизол: одновременное применение с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами системы цитохрома Р450, может сопровождаться повышением плазменных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт».

Амиодарон: возможно ингибирование метаболизма амиодарона; одновременное применение может приводить к удлинению интервала QT.

Пимозид: возможно повышение концентрации пимозида в плазме крови, что может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмии типа «пируэт».

Терфенадин: возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Хинидин: возможно ингибирование метаболизма хинидина; применение хинидина ассоциируется с удлинением интервала QT и редкими случаями развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт».

Цизаприд: при одновременном применении возможно выраженное увеличение плазменной концентрации цизаприда и развитие нежелательных реакции со стороны сердца (увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия типа «пируэт»).

Эритромицин: одновременное применение потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, аритмия желудочковая типа «пируэт») и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:

Препараты, влияющие на флуконазол:

Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40% (клиническая значимость маловероятна).

Рифампицин повышает метаболизм флуконазола, вследствие чего уменьшается его концентрация в плазме. Может потребоваться повышение дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является мощным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и увеличение периода полувыведения алфентанила; может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Азитромицин: при одновременном применении выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Амитриптилин, нортриптилин: отмечается увеличение эффекта; при необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Антикоагулянты: у пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового типа или производные индандиона, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения (возможно увеличение протромбинового времени).

Алкалоиды барвинка: возможно увеличение концентрации алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови (риск нейротоксичности).

Бензодиазепины (короткого действия): флуконазол повышает плазменные концентрации мидазолама и триазолама; может потребоваться снижение дозы бензодиазепинов и тщательный контроль состояния пациентов.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол может увеличивать системную экспозицию антагонистов кальция. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

Витамин А. Имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. При применении данной комбинации следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное

применение вориконазола и флуконазола приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола. Одновременное применение данных препаратов не рекомендуется.

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови; возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт», поэтому совместное применение их не рекомендуется.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина соответственно на 84% и 74%, вследствие снижения его клиренса приблизительно на 45%. Поэтому возможно повышение риска побочных эффектов зидовудина. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет развития связанных с зидовудином побочных реакций.

Ивакафтор: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) в 1,9 раза. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Карбамазепин: флуконазол повышает плазменную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74); необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона; может понадобиться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): флуконазол может увеличивать системную экспозицию НПВП.

*Невирапин: с*овместный прием с флуконазолом увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Возможно увеличение периода полувыведения *пероральных гипогликемических средств - производных сульфонилмочевины* (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) при одновременном приеме с флуконазолом.

Пероральные контрацептивы: при применении 200 мг флуконазола наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40% и левоноргестрела – на 24%. Не ожидается влияния флуконазола на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Рифабутин: возможно увеличение концентрации рифабутина в плазме; при одновременном применении описаны случаи увеита.

Саквинавир: при одновременном применении с флуконазолом AUC саквинавира повышается приблизительно на 50%, C_{max} - на 55%, клиренс саквинавира уменьшается

приблизительно на 50%; может понадобиться коррекция дозы саквинавира.

Флуконазол повышает концентрацию *сиролимуса* в плазме крови; необходима коррекция дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Флуконазол повышает концентрацию в плазме *такролимуса*; пациентов следует тщательно наблюдать (риск нефротоксического действия) и корректировать в дозу такролимуса в зависимости от степени повышения его концентрации в плазме крови.

Флуконазол повышает концентрацию *теофиллина* в плазме крови; больные, у которых имеется вероятность развития теофиллиновой интоксикации, должны находиться под наблюдением с целью раннего выявления симптомов передозировки теофиллина.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Флуконазол повышает концентрацию *фенитоина* в плазме крови; необходимы контроль концентрации фенитоина в плазме крови и, при необходимости, коррекция дозы.

Фентанил: флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила; повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

При одновременном применении флуконазола с *ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы,* метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации циклоспорина при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг/сут.

Циклофосфамид: при одновременном применении с флуконазолом отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Азитромицин

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами цитохрома Р450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам, азитромицин не является индуктором и ингибитором изоферментов цитохрома Р450.

Антациды (алюминий и магнийсодержащие) замедляют и снижают абсорбцию.

Антикоагулянты: при совместном применении с антикоагулянтами непрямого действия

кумаринового ряда (*варфарин*) возможно усиление антикоагуляционного эффекта; пациентам необходим тщательный контроль протромбинового времени.

Дигоксин: возможно повышение концентрации дигоксина в плазме крови; при совместном приеме необходимо контролировать концентрацию дигоксина в крови.

Зидовудин: азитромицин оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в том числе выведение почками, зидовудина и его глюкуронидного метаболита, однако увеличивается концентрация активного метаболита – фосфорилированного зидовудина в моноядерных клетках периферической крови (клиническое значение данного факта не определено).

Нелфинавир: при одновременном применении наблюдалось повышение равновесной концентрации азитромицина в плазме крови; клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина не требуется.

Рифабутин: при одновременном применении наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимающих азитромицин и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Терфенадин: необходимо учитывать, что при одновременном применении с антибиотиками класса макролидов возможны аритмия и удлинение QT интервала.

Циклоспорин: при одновременном применении необходимо контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.

Циметидин не влияет на фармакокинетику азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.

Эрготамин и дигидроэрготамин: усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия); совместное применение не рекомендуется.

Секнидазол

Усиливает действие *непрямых антикоагулянтов* (производных кумарина или индандиона) и повышает риск возникновения кровотечений за счет снижения печеночного метаболизма антикоагулянтов.

Одновременный прием с *дисульфирамом* приводит к развитию острого делирия, спутанности сознания; совместное применение не рекомендуется.

Аналогично дисульфираму вызывает непереносимость *этанола* (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Флуконазол

При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу. Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Во время применения флуконазола у пациентов в редких случаях развивались анафилактические реакции и эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. ВИЧ-инфицированные пациенты более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т. ч. с летальным исходом, главным образом у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола, и возраста пациента. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии.

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому у таких пациентов с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Азитромицин

Азитромицин следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема антацидных препаратов.

Азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести из-за возможности развития фульминантного

гепатита и печеночной недостаточности тяжелой степени.

При нарушениях функции почек: у пациентов с СКФ 10-80 мл/мин коррекция дозы не требуется, терапию азитромицином следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек.

При длительном приеме азитромицина возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, при развитии псевдомембранозного колита противопоказано.

При лечении макролидами, в том числе азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт», которые могут привести к остановке сердца. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов), в том числе с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд, терфенадин, антипсихотические препараты (пимозид), антидепрессанты (циталопрам), фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин), у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомагниемии, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца, или тяжелой сердечной недостаточностью.

Применение азитромицина может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Секнидазол

При одновременном приеме непрямых антикоагулянтов необходимо чаще определять протромбиновое время и осуществлять мониторинг МНО (международного нормализованного отношения) и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта во время лечения и в течение 8 дней после окончания терапии секнидазолом.

В связи с тем, что при совместном применении с алкоголем может развиться дисульфирамоподобная реакция (спазмы в животе, тошнота, рвота, головная боль, прилив крови к лицу), на время терапии секнидазолом и в течение 5 дней после ее завершения необходимо отказаться от употребления алкогольных напитков и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований о влиянии набора таблеток Сафоцид на способность управлять транспортными средствами, механизмами, не проводилось. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и появления судорог, нарушения зрения, нарушения координации движения. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблеток набор. По 4 таблетки (одна таблетка – флуконазол, одна таблетка – азитромицин, две таблетки - секнидазол) в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Лайка Лабс Лимитед, Индия

Т-139, MIDC Индастриал Эстейт, ТАРАПУР 401506 (Район Тейн), Индия

Упаковщик

ООО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

391800, Рязанская обл., Скопинский район, с. Успенское

Тел./факс: (49156) 2-03-09

Адрес места производства

391800, Рязанская обл., Скопинский район, Успенское сельское поселение, севернее с. Успенское

или

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Тел.: (48439) 90-500, факс: (48439) 90-525

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм» Агафонова Е.А.