МИНЗДРАВ РОССИИ ЛС-002448- 190321 СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

САФОЦИД

таблеток набор

Лайка Лабс Лимитед, Индия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 190321 20___ г.

Старая редакция	**Новая редакция**
Код АТХ: [J01RA]	**Код АТХ**: J01RA07
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	**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 (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.	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.	**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, амиодарон, соталол), антипсихотическими препаратами, 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; одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сутки; миастения.

Побочное действие	Побочное действие
Флуконазол	Частота нежелательных реакций приведена по следующей классификации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).
Переносимость препарата обычно очень хорошая.	***Флуконазол***
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.	В клинических и пострегистрационных (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие нежелательные реакции:
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.	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы**: редко - лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.
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.	*Нарушения со стороны иммунной системы**: анафилаксия (включая ангионевротический отек).
Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз,	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания**: редко - повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.
	Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость; редко - тремор.
	*Нарушения со стороны сердца**: редко - увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»).
	Нарушения со стороны желудочно-

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

кишечного тракта: часто - боль в животе, диарея, тошнота, рвота*; нечасто - метеоризм, диспепсия*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы; нечасто - холестаз, желтуха*, повышение концентрации билирубина; редко - гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатоцеллюлярное повреждение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; нечасто - кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь); *редко* - эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица, алопеция*; частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте

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	*введения*: нечасто - слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго. У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены. ***Азитромицин*** *Инфекционные и паразитарные заболевания:* нечасто – кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; частота неизвестна - псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко - тромбоцитопения, гемолитическая анемия. *Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - ангионевротический отек, реакции повышенной чувствительности; частота неизвестна - анафилактическая реакция. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто - анорексия. *Нарушения со стороны нервной системы:*

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,	часто - головная боль; нечасто - головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность; редко - ажитация; частота неизвестна - гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации. *Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто - нарушение зрения. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - расстройство слуха, вертиго; частота неизвестна - нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах. *Нарушения со стороны сердца:* нечасто - ощущение сердцебиения; частота неизвестна - увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes), желудочковая тахикардия. *Нарушения со стороны сосудов:* нечасто - «приливы» крови к лицу; частота неизвестна - понижение артериального давления. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - одышка, носовое кровотечение. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - диарея; часто - 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.	нечасто - метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редко - изменение цвета языка, панкреатит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто - гепатит; редко - нарушение функции печени, холестатическая желтуха; частота неизвестна - печеночная недостаточность (в редких случаях − с летальным исходом, в основном на фоне нарушения функции печени тяжелой степени); некроз печени, фульминантный гепатит. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - кожная сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость; редко - реакция фотосенсибилизации, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто - остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; частота неизвестна - артралгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - дизурия,

	боль в области почек; частота неизвестна - интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - метроррагии, нарушение функции яичек. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто – отек, астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки. *Лабораторные и инструментальные данные:* часто – снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, повышение количества базофилов, повышение количества моноцитов, повышение количества нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови; нечасто - повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, 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 хлоридов в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение количества тромбоцитов, снижение гематокрита, повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови, изменение содержания

	натрия в плазме крови. ***Секнидазол*** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*: умеренная обратимая лейкопения. *Нарушения со стороны иммунной системы*: крапивница, сыпь, ангионевротический отек; очень редко - анафилактическая реакция. *Нарушения со стороны нервной системы*: головокружение, нарушение координации движений (атаксия), снижение кожной чувствительности (парестезия), периферическая нейропатия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: тошнота, рвота, боли в области желудка, «металлический» привкус во рту, глоссит, стоматит. *Общие расстройства и нарушения в месте введения*: лихорадка.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Флуконазол*** Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении. ***Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:*** Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. аритмия желудочковая

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	тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано. Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, может сопровождаться повышением сывороточных 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» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано. Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo,* одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение

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.

пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) при одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, поэтому совместное

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	применение их не рекомендуется. ***Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:*** Амиодарон: Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг). Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При применении флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако, применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «С осторожностью»). ***Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:*** *Препараты, влияющие на флуконазол:* Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к

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 увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. 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.

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	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 объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила. Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина. Амфотерицин B: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной C. *albicans,* отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus.* Клиническое значение данных результатов не ясно. Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает

НПВП. *Невирапин:* совместный 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.	протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов. <u>Азитромицин:</u> при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено. <u>Бензодиазепины (короткого действия):</u> после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном применении

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-*	однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, C_{max} - на 20-32 % и период полувыведения на 25-50 % благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама. Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта. Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов. Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

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 P450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам, азитромицин не является индуктором и ингибитором изоферментов цитохрома P450. *Антациды* (алюминий и магнийсодержащие) замедляют и снижают абсорбцию. *Антикоагулянты:* при совместном применении с антикоагулянтами	Циклоспорин: у пациентов с трансплантированной почкой, применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном применении флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови. Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина. Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и

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	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. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить. Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба, как указано в инструкции по медицинскому применению ибрутиниба, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение. <u>Лозартан:</u> флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления. <u>Метадон:</u> флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона.

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»).	Может понадобиться коррекция дозы метадона. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогично C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 %, соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП. При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявления токсичности, связанных с НПВП. Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как

	флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки. Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном применении 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при применении 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства. Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической

	концентрации в сыворотке крови. 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 изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки. Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона. Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников. Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина

	описаны случаи увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} - на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира. Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации. Препараты сульфонилмочевины: флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль глюкозы крови и, при

	необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины. Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Пациентов, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови. Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом. Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными

	ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба. Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %, C_{max} на 80 %) при совместном применении толваптана, субстрата CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента. Алкалоиды барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4. 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. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС. Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и ARC (комплекс, связанный со СПИДом) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20 %). За пациентами, получающими такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина. Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола на 57 % и 79 %, соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола

	и флуконазола не рекомендуется. Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола. Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола не известны. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно. ***Азитромицин*** Антацидные препараты: антацидные препараты не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают максимальную концентрацию в крови на 30%, поэтому препарат следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема этих препаратов и еды. Цетиризин: одновременное применение в течение 5 дней у здоровых добровольцев азитромицина с цетиризином (20 мг) не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.

	Диданозин (дидезоксиинозин): одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показаний диданозина по сравнению с группой плацебо. Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина): одновременное применение макролидных антибиотиков, в т ч. азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови. Зидовудин: одновременное применение азитромицина (одноразовый прием 1000 мг и многократный прием 1200 мг или 600 мг) оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в том числе выведение почками, зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта неясно. Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома Р450. Не выявлено, что азитромицин участвует в

	фармакокинетических взаимодействиях, аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома Р450. Алкалоиды спорыньи: учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется. Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома Р450. Аторвастатин: одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины. Карбамазепин: в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин. Циметидин: в фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы

	циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина. Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина): в фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, принимаемого здоровыми добровольцами. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают пероральные антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина). Циклоспорин: в фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-5}) циклоспорина. Следует

	соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу. Эфавиренз: одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7 дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. Флуконазол: одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18 %), что не имело клинического значения. Индинавир: одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней). Метилпреднизолон: азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона. Нелфинавир: одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по

	750 мг 3 раза в день) вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в сыворотке крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется. Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена. Силденафил: при применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Терфенадин: в фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.

	Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT. Теофиллин: не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином. Триазолам/ мидазолам: значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено. Триметоприм/сульфаметоксазол: одновременное применение триметоприма/ сульфаметоксазола с азитромицином не выявило существенного влияния на C_{max}, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях. ***Секнидазол*** Дисульфирам: при совместном применении секнидазола с дисульфирамом возможны психотические реакции, состояние спутанности сознания. Антикоагулянты для приема внутрь (например, варфарин): секнидазол усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона) и повышает риск возникновения кровотечений за счет снижения печеночного метаболизма антикоагулянтов.

	Взаимодействие с алкоголем: сочетание с алкоголем вызывает симптомы «антабусной реакции» (спазмы в животе, тошнота, рвота, головная боль, «приливы жара», тахикардия).
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	**Особые указания** Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста во время лечения препаратом и приблизительно в течение недели (5-6 периодов полувыведения флуконазола) после его окончания. При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин пациенты должны воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. ***Флуконазол*** При применении флуконазола 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что 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.

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	Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции. Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались 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. Пациентов, у которых во время лечения препаратом нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. Флуконазол вызывает увеличение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего

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),	выпрямления. Увеличение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибиторами изофермента 3А4 цитохрома Р450 (CYP) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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. Повышенный риск развития угрожающей жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии может возникнуть у пациентов с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью. Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сутки и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Флуконазол также является

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.	ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременной терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Сообщалось о развитии недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих терапию другими азолами (например, кетоконазолом). У пациентов, получающих флуконазол, наблюдались обратимые случаи недостаточности коры надпочечников. Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом.
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	***Азитромицин*** Так же, как при применении эритромицина и других макролидов, сообщалось о редких случаях серьезных аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в редких случаях с летальным исходом), кожных реакций, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях с летальным исходом), лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Некоторые из таких реакций, развившихся при применении азитромицина,

завершения необходимо отказаться от употребления алкогольных напитков и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь.	приобретали рецидивирующее течение и требовали продолжительного лечения и наблюдения. При развитии аллергической реакции препарат следует отменить и начать соответствующее лечение. Следует иметь в виду, что после отмены симптоматической терапии возможно возобновление симптомов аллергической реакции. 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. Препараты, тормозящие

	перистальтику кишечника, противопоказаны. При лечении макролидами, в том числе азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes), 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 (прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), терфенадин, антипсихотические препараты, 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. Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за

развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация противопоказана.

Препарат не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, так как фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.

Секнидазол

Следует избегать применения препарата у пациентов с заболеваниями крови в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

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.

По доверенности АО «Нижфарм» О. Э. Петрушина