

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**САФОЦИД**

**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] [E 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] [E 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), *Microsporium 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 С, 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 неизменном 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 рН, 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 неизменном 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, агитация, 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 P450, 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 СYP3A, 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 (Е-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*: 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.

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 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 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 развиваться 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

T-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](mailto:med@stada.ru)