

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПІНЕКИТ®

(GYNEKIT®)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить азитроміцину дигідрату еквівалентно азитроміцину 1000 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, барвник понсо 4R (Е 124);

діюча речовина: secnidazole;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить секнідазолу 1000 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171);

діюча речовина: fluconazol;

1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію кроскармелоза.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки азитроміцину: таблетки темно-рожевого кольору, довгастої форми, двоопуклі, з рискою, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки секнідазолу: таблетки білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, з рискою, вкриті плівковою оболонкою. На поверхні таблеток можлива наявність краплень;

таблетки флуконазолу: таблетки білого кольору, круглої форми, з плоскою поверхнею, з фасками з обох сторін, з рискою на одній стороні.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні та антисептичні препарати, що застосовуються в гінекології.

Код АТХ G01A.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Гінекит® – набір, який складається з 3 лікарських засобів: азитроміцин – протимікробний засіб для системного застосування, макролід; секнідазол – протипротозойний препарат групи нітроїмідазолів з антибактеріальною дією; флуконазол – протигрибковий засіб для системного застосування, похідна триазолу.

Азитроміцин – антибіотик широкого спектра дії. Чинить бактерицидну дію на *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, бактериостатичну дію щодо стафілококів і більшості аеробних грамнегативних бактерій.

Активний відносно таких мікроорганізмів:

аеробних грампозитивних бактерій – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* /зростає A/), *Corynebacterium diphtheriae*;

аеробних грамнегативних бактерій – *Haemophilus* (*influenzae*, *parainfluenzae*, *ducreyi*), *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Bordetella* (*pertussis*, *parapertussis*, *burgdorferi*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*;

анаеробних бактерій – *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.;

активний також щодо *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Listeria* spp., *Mycobacterium avium*, *Complex*, *Ureaplasma urealyticum*.

Існує повна перехресна резистентність між еритроміцином, азитроміцином, іншими

макролідами і лінкозамідами для *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептокока групи A, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA).

Азитроміцин менш активний порівняно з еритроміцином і кларитроміцином відносно ентерококів, чутливих до еритроміцину.

Секнідазол характеризується бактерицидним (проти грампозитивних та грамнегативних анаеробних бактерій) та амебіцидним (внутрішньо- та зовнішньокишковим) ефектом. Секнідазол особливо активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Проникаючи всередину клітини мікроорганізму, секнідазол активується в результаті відновлення 5-нітрогрупи, за рахунок чого взаємодіє з клітинною ДНК. Відбувається порушення її спіралеподібної структури та руйнування ниток, інгібування нуклеотидного синтезу та загибель клітини.

Флуконазол є похідною триазолу з фунгістатичним ефектом, який специфічно інгібує синтез ергостеролу у клітинах грибів, пригнічуючи ферменти системи цитохрому P450. Це призводить, як вважають, до виникнення дефектів у клітинній мембрані. Діапазон його застосування охоплює ряд патогенів, включаючи *Candida albicans*, *Cryptococcus spp.* та дерматофіти. *Candida krusei*, *Candida glabrata* резистентні до флуконазолу. Флуконазол не ефективний щодо лікування інфекцій, спричинених видами *Aspergillus*.

Фармакокінетика.

Азитроміцин.

Швидко абсорбується з травного тракту. Застосування разом з їжею знижує абсорбцію азитроміцину.

Біодоступність становить приблизно 37 %. Максимальні концентрації у плазмі досягаються протягом 2-3 годин після прийому препарату.

Швидко розподіляється в тканинах та рідинах організму. Добре проникає в дихальні шляхи, органи й тканини уrogenітального тракту, в шкіру та м'які тканини. Накопичується внутрішньоклітинно, за рахунок чого концентрації препарату в тканинах майже в 50 разів перевищують концентрацію в плазмі крові. Азитроміцин у великій кількості накопичується у фагоцитах і фібробластах. Фагоцити транспортують препарат до місця запалення. Азитроміцин зберігається в бактерицидних концентраціях у місці запалення протягом 5-7 днів після прийому останньої дози.

Зв'язування з білками плазми крові змінюється залежно від концентрації: приблизно 50 % при 0,02-0,05 мкг/мл; приблизно 7 % при 1 мкг/мл. Середній об'єм розподілу при досягненні стабільної концентрації становить 31,1 л/кг.

Приблизно 35 % азитроміцину метаболізується в печінці шляхом деметилювання.

Понад 59 % виводиться з жовчю та приблизно 4,5 % – із сечею в незміненому вигляді.

Період напіввиведення із сироватки крові становить 11-14 годин при вимірюванні в інтервалі від 8 до 24 годин після застосування одноразової дози; однак після застосування декількох доз період напіввиведення приблизно дорівнює періоду напіввиведення з тканин. Період напіввиведення з тканин – 2-4 дні.

Секнідазол.

Після застосування внутрішньо секнідазол швидко та повністю абсорбується з травного тракту. Біодоступність становить приблизно 80 %. Секнідазол проходить через гематоенцефалічний бар'єр, проникає в грудне молоко. Період напіввиведення секнідазолу становить приблизно 25 годин, що дозволяє спростити схему прийому препарату, зробивши її більш зручною для пацієнтів.

Флуконазол.

Після перорального застосування флуконазол добре всмоктується. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі не впливає на всмоктування флуконазолу. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години. Рівноважна концентрація (на рівні 90 %) досягається через 4–5 днів при прийомі один раз на добу.

Період напіввиведення становить приблизно 30 годин. Концентрація флуконазолу в плазмі пропорційна дозі. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Зв'язування з білками плазми є відносно низьким (11–12 %).

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. Рівні препарату в слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрація його в плазмі крові. Високі концентрації флуконазолу в шкірі, вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс-дерма і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри.

Флуконазол виводиться, головним чином, нирками. Приблизно 80 % введеної дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну.

Циркулюючі метаболіти не встановлені. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 30 годин.

Подовжений період напіввиведення з плазми є основою малодозової терапії вагінальних кандидозів.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу в осіб літнього віку.

В осіб віком понад 65 років фармакокінетичні параметри дещо вищі, ніж зареєстровані у молодих. Відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції у хворих цієї вікової категорії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування захворювань, спричинених чутливою до препарату змішаною мікрофлорою, що передаються статевим шляхом (гострий неспецифічний уретрит, цервіцит, кольпіт, вагініт).

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до азитроміцину, секнідазолу, флуконазолу та інших похідних нітроїмідазолу, азолу, еритроміцину, макролідних або кетолідних антибіотиків, а

також до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Одночасне застосування флуконазолу з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP2A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину). Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг на добу та вище (згідно з результатами досліджень взаємодії багаторазового застосування).

Одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків (через теоретичну можливість виникнення ерготизму).

Патологічні зміни з боку формули крові (виражена лейкопенія), у тому числі в анамнезі. Гострі порушення мозкового кровообігу, паркінсонізм, депресія, тяжкі порушення функції печінки, лямбліоз, органічні захворювання центральної нервової системи (ЦНС).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Азитроміцин

Слід з обережністю призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими препаратами, які можуть подовжувати інтервал QT.

Антациди

При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшилися на 25 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

Цетиризин

У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

Карбамазепін

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циклоспорин

У фармакокінетичному дослідженні за участю здорових добровольців, які отримували пероральну дозу азитроміцину 500 мг/добу упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення $C_{\max}$ та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Кумаринові антикоагулянти

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим

добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід проводити моніторинг протромбінового часу у разі призначення азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Дигоксин і колхіцин

Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, і субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин і колхіцин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину і дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Метилпреднізолон

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам

У здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу, який застосовувався як одноразова доза 15 мг.

Терфенадин

У фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати в комбінації з терфенадином.

Теофілін

Відсутні дані щодо клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину і теофіліну здоровими добровольцями.

Триазолам

Одночасне застосування здоровими добровольцями азитроміцину 500 мг в перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг триазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники триазоламу порівняно із застосуванням триазоламу і плацебо.

Зидовудин

Одноразові дози 1000 мг та багаторазові дози 1200 мг або 600 мг азитроміцину мали незначний вплив на плазмову фармакокінетику і виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована, але вони можуть бути корисними при лікуванні пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, характерної для еритроміцину та інших макролідів. Азитроміцин не спричиняє індукції або інактивації печінкового цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Диданозин

При одночасному застосуванні добових доз 1200 мг азитроміцину з 400 мг диданозину на добу у шести ВІЛ-позитивних добровольців не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину в рівноважному стані порівняно з плацебо.

Рифабутин

Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалася у пацієнтів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом з азитроміцином не був встановлений.

Нелфінавір

Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалось, отже немає потреби у регулюванні дози.

Похідні ріжків

З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижченаведених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається за участю цитохрому Р450.

Аторвастатин

одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) й азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування ГМГ-КоА-редуктази). Проте в постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, що застосовували азитроміцин зі статинами.

Ефавіренц

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щоденно протягом 7 днів не спричиняло будь-якої клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії.

Флуконазол

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводить до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінились при одночасному застосуванні флуконазолу, проте спостерігалось клінічно незначне зниження C_{max} (18 %) азитроміцину.

Індиनावір

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Силденафіл

У звичайних здорових добровольців чоловічої статі не було виявлено впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Одночасне застосування подвійної концентрації триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг / 800 мг) упродовж 7 днів із азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не впливало суттєво на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Циметидин

У фармакокінетичному дослідженні впливу однократної дози циметидину, прийнятої за 2 години до прийому азитроміцину, на фармакокінетику азитроміцину жодних змін у фармакокінетиці азитроміцину не спостерігалось.

На відміну від більшості макролідних антибіотиків азитроміцин не чинить впливу на цитохром P450, і на цей час не надходило даних про взаємодію між азитроміцином і зазначеними вище препаратами.

Секнідазол

Антикоагулянти

Секнідазол при одночасному застосуванні посилює дію непрямих антикоагулянтів (похідних кумарину та індандіону), підвищується ризик виникнення кровотеч.

Дисульфірам

Сумісний прийом із секнідазолом може спричиняти параноїдальні реакції та психози.

Варфарин

При одночасному застосуванні із секнідазолом можливе посилення антикоагулянтного ефекту варфарину. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів слід здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнта та показника протромбінового часу, а у разі необхідності – провести корекцію дози.

Алкоголь

Поеднання з алкоголем спричиняє симптоми дисульфірамоподібної реакції (спазми у животі, нудота, блювання, головний біль, приплив крові до обличчя), можливі деліріозні напади та запаморочення.

Препарати літію

При одночасному застосуванні з секнідазолом підвищується концентрація літію в плазмі крові.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні з секнідазолом можливе підвищення плазмової концентрації циклоспорину. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів слід здійснювати ретельний моніторинг рівня циклоспорину та креатиніну в плазмі крові.

5-фторурацил

При одночасному застосуванні з секнідазолом посилюється кліренс 5-фторурацилу, що призводить до підвищення його токсичності.

Недеполяризуючі міорелаксанти (векуронію бромід)

Не рекомендується поєднувати з секнідазолом.

Амоксицилін

При одночасному застосуванні з секнідазолом підвищується активність щодо *Helicobacter pylori* (амоксицилін пригнічує розвиток резистентності).

Флуконазол

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу з нижчезазначеними лікарськими засобами.

Цизаприд

Повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. У контрольованому дослідженні одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин

Через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході досліджень при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол

Сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може знизити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT, у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії

типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане.

Пімозид та хінідин

Сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT, у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

Еритроміцин

Одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу потенційно підвищує ризик розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації цих лікарських засобів протипоказане.

*/Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин

Флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів може підвищити ризик розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації цих лікарських засобів.

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності.

Аміодарон

Одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до подовження інтервалу QT. Флуконазол слід з обережністю застосовувати разом з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози флуконазолу (800 мг).

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол

Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, застосування циметидину, антацидів або подальше опромінення усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

Гідрохлоротіазид

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає

обережності та коригування дози.

Рифампіцин

Одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину зменшувало площу під кривою «концентрація - час» (AUC) на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу для пацієнтів, які застосовують рифампіцин.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є помірним інгібітором цитохрому P450 (CYP) ізоферменту 2C9 та 3A4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. Окрім спостережуваних/ документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні із флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення.

Альфентаніл

Під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення AUC₁₀, можливо через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін

Флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В

Як свідчать дані досліджень, одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину призводило до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *A. fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході досліджень, невідоме.

Антикоагулянти

Як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні із подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось підвищення протромбінового часу у 2 рази, ймовірно внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або інданедіон. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаололам

Призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг і мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення мідазоламу у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу і 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

Якщо пацієнту, який отримував лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін

Флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну у сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату.

Блокатори кальцієвих каналів

Деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб

При одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) і целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 % та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід

Одночасне застосування циклофосфаміду і флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, але слід зважати на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл

Повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом, причиною якої могла бути взаємодія фентанілу та флуконазолу. До того ж у дослідженні за участю здорових добровольців було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази

Сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо

виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Ібритинід

Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазі, збільшуючи ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути такої комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу (2 капсули) та забезпечити клінічний моніторинг.

Івакафтор

Одночасне застосування флуконазолу з івакафтором, регулятором трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), збільшувало експозицію івакафтору в 3 рази, а експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) — у 1,9 раза. Пацієнтам, які одночасно приймають помірні інгібітори CYP3A, такі як флуконазол та еритроміцин, рекомендується зниження дози івакафтору до 150 мг один раз на добу.

Олапариб

Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозами 200 мг двічі на добу.

Імуносупресори (наприклад циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус).

Циклоспорин

Флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення AUC циклоспорину у 1,8 раза. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус

Хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус

Флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, ймовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус

Флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації

такролімусу.

Лозартан

Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що обумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Метадон

Флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

При одночасному застосуванні з флуконазолом $C_{\max}$ та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно із відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном 400 мг $C_{\max}$ та AUC фармакологічно активного ізомеру S-()-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно із відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може потребуватися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн

Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та $C_{\min}$ на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон

Повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, ймовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин

Флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір

Флуконазол підвищує AUC та максимальну концентрацію (C_{max}) саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 і через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини

При одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

Теофілін

У плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії препаратів застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призводило до зниження середнього кліренсу теофіліну в плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб

Вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які спричиняють помірне інгібування CYP3A4 та потужне інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тофацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінаціях з цими препаратами.

Алкалоїди барвінку

Хоча відповідних досліджень не проводили, флуконазол, ймовірно через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А

Повідомлялося, що у пацієнтів, які одночасно застосовували трансретіноеву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4)

Одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг в перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призводило до підвищення C_{max} та AUC_t вориконазолу у середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози

та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин

Флуконазол підвищує $C_{\max}$ та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин

У ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви

Проводилося 2 фармакокінетичних дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було виявлено, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалася збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 %, левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептиву.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом Гінекит® необхідно зробити посів і визначити чутливість мікрофлори до препаратів, що входять до його складу.

Хворі з інфекційними уретритами та цервіцитами перед початком лікування препаратом Гінекит® повинні пройти відповідні серологічні тести щодо сифілісу.

Азитроміцин.

Алергічні реакції. Як і при застосуванні еритроміцину та інших макролідних антибіотиків, при застосуванні азитроміцину виникали рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Деякі з цих реакцій спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і лікування.

Оскільки азитроміцин елімінується переважно через печінку, пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки застосовувати препарат слід з обережністю. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функцій печінки у пацієнтів, при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали

захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Необхідно проводити аналізи/проби функції печінки у разі розвитку симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією.

При наявності у пацієнтів ознак порушення функції печінки слід припинити застосування препарату.

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків сприяє швидкому розвитку ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між похідними ріжків і азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (нирковий кліренс < 10 мл/хв) спостерігали 33 % збільшення системної експозиції азитроміцину.

Як і у випадку застосування інших антибіотиків, слід проводити контроль щодо ознак суперінфекції, викликані нечутливими організмами, включаючи гриби.

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про діарею, асоційовану *Clostridium difficile* (CDAD), серйозність якої варіювалась від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору в товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини A і B, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно мати на увазі ймовірність розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинутиися через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

Подовження інтервалу. Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, яке асоціювалось із ризиком розвитку серцевої аритмії та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», спостерігалось при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Оскільки стани, які супроводжуються підвищеним ризиком виникнення шлуночкових аритмій (включаючи *torsade de pointes*), можуть призвести до зупинки серця, азитроміцин слід призначати з обережністю пацієнтам з наявністю проаритмічних станів (особливо жінкам і пацієнтам літнього віку), зокрема пацієнтам: із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT; які проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класу IA (хінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цизаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид, антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин; з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії; з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія гравіс. Повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Секнідазол.

Секнідазол не слід призначати хворим з дискразією крові в анамнезі. При лікуванні препаратом може проявлятися оборотна нейтропенія. Кількість лейкоцитів відновлюється після припинення лікування. Під час застосування препарату слід уникати вживання алкоголю з метою запобігання розвитку побічних реакцій, подібних до тих, що виникають під час прийому дисульфіраму (болючі спазми в животі, припливи, блювання і тахікардія).

У разі необхідності більш тривалого застосування лікарського засобу, ніж рекомендовано, слід здійснювати моніторинг гематологічних показників (зокрема, кількості лейкоцитів) та моніторинг стану пацієнта щодо побічних реакцій, що вказують на розвиток центральних та периферичних нейропатій (таких як парестезія, атаксія, запаморочення, судоми).

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з печінковою енцефалопатією.

У разі розвитку порушень координації руху, запаморочення та/або сплутаності свідомості слід припинити застосування лікарського засобу.

Під час застосування лікарського засобу слід утриматись від статевих контактів. Флуконазол.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу може супроводжуватися токсичними ураженнями печінки, у тому числі з летальним наслідком (в основному вони спостерігаються у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта.

Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, оборотна, ознаки її зникають після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Дерматологічні реакції.

Повідомлялося про реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко можуть зустрічатися ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні великої кількості препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипи, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

У поодиноких випадках, як і у разі застосування інших азолів, можливе виникнення анафілактичних реакцій.

Серцево-судинна система. Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямного калієвого каналу (I_{Kr}). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Ці повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, таких як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTс та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

Недостатність надниркових залоз. Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки, на тлі застосування преднізону, розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, ймовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QT при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується.

Цитохром P450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол і препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу.

Позитивна динаміка симптомів зазвичай розпочинається через 24 години. Однак повне їх зникнення може відбутися за кілька днів. Якщо протягом кількох днів у пацієнта не відбулося покращення, слід звернутися до лікаря.

У рідкісних випадках повідомлялось про розвиток анафілактичних реакцій.

Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат слід застосовувати з обережністю.

До складу допоміжних речовин таблеток азитроміцину входить барвник понсо 4R, який може спричиняти гіперчутливість та тяжкі алергічні реакції.

Пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії флуконазол слід призначати з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності протипоказано застосування препарату.

Годування груддю під час лікування препаратом слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути сонливість, порушення координації рухів.

Тому у період лікування препаратом слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки з набору приймають за такою схемою: ранок – таблетка С (секнідазол 1 г), полудень – таблетка С (секнідазол 1 г), день – таблетка Ф (флуконазол 150 мг), вечір – таблетка А (азитроміцин 1 г).

Таблетки секнідазолу приймають двічі на день під час їди з метою запобігання подразнюючій дії на слизову оболонку травного тракту.

Таблетки азитроміцину приймають одноразово за 1 годину до або через 2 години після їди.

Таблетки флуконазолу приймають незалежно від прийому їжі.

За необхідності залежно від перебігу захворювання можна призначити повторний курс, але не раніше ніж через 7 днів після завершення першого курсу лікування.

Кількість курсів лікування визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта (наприклад, по одному набору на 1, 2, 7, 14, 21 дні або по одному набору на 1, 3, 5, 7, 14 дні).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Азитроміцин.

Симптоми: біль у животі, нудота, блювання, діарея, іноді анорексія, запор. Можливий розвиток холестатичного гепатиту з підвищенням активності печінкових трансаміназ, жовтяничністю склери та видимих слизових оболонок. З боку центральної нервової системи можливі нездужання, слабкість, головний біль, запаморочення, порушення слуху.

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля та відповідне симптоматичне лікування для підтримання функцій життєво важливих органів і систем.

Секнідазол.

Симптоми: можливе посилення побічних ефектів, зокрема з боку нервової системи.

Лікування: специфічного антидоту не існує. За необхідності проводять симптоматичну терапію. Рекомендується забезпечити моніторинг стану пацієнта в умовах стаціонару. При необхідності для виведення секнідазолу з організму можна використовувати гемодіаліз.

Флуконазол.

Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка, нудота, блювання, діарея.

Лікування: промивання шлунка. Флуконазол виводиться, в основному, із сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу в плазмі крові приблизно на 50 %. Терапія симптоматична.

Побічні реакції.

Азитроміцин.

З боку системи крові: тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, можлива транзиторна слабко виражена нейтропенія, еозинофілія.

Психічні розлади: ажитація, агресивність, гіперактивність, тривога та нервозність, делірій, галюцинації, неспокій.

З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), зміна смаку та відчуття запахів, дисгевзія, парестезія, астенія, безсоння, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, міастенія гравіс, непритомність, аносмія, агевзія, паросмія.

З боку органів слуху: вертиго, погіршення слуху, настання глухоти та/або дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: повідомлялося про сильне серцебиття, аритмію (включаючи шлуночкову тахікардію) (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), пальпітація. Можливе подовження інтервалу QT і тріпотіння/мерехтіння шлуночків, аритмія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, припливи.

З боку респіраторної системи: диспное, носова кровотеча.

З боку травного тракту: дисфагія, сухість у роті, виразки у ротовій порожнині, гіперсалівація, відрижка, нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми), рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, диспепсія, гастрит, запор, зміна кольору язика, можливі псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку печінки: гепатит та холестатична жовтяниця, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки; можливі випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки,

що можуть призводити до летального наслідку; печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит.

З боку шкіри: сухість шкіри, гіпергідроз, дерматит, алергічні реакції, включаючи свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк, кропив'янку; тяжкі шкірні реакції, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; світлочутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, остеоартрит, міалгія, біль у спині, шиї.

З боку сечовидільної системи: дизурія, біль у нирках, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

Інфекції та інвазії: оральний та вагінальний кандидоз, вагінальні інфекції, кандидоз та інші грибкові інфекції, пневмонія, бактеріальні інфекції, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, псевдомембранозний коліт.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, біль у грудях, слабкість, астенія, набряк, нездужання, гіпертермія, периферичний набряк.

З боку репродуктивної системи: вагініт, маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

З боку органів зору: порушення зору.

Системні порушення: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

Лабораторні дослідження: збільшення кількості тромбоцитів, зниження гематокриту, кількості лімфоцитів, збільшення кількості еозинофілів, базофілів, моноцитів, нейтрофілів відхилення рівня натрію, підвищення рівня бікарбонату, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення вмісту білірубіну, сечовини, креатиніну у плазмі крові, збільшення активності аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази, зміни вмісту калію в крові. Наведені зміни мали оборотний характер.

Секнідазол.

З боку травного тракту: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, блювання, діарея, запор, біль у животі, глосит, стоматит, анорексія.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

З боку органів чуття: металевий присмак у роті.

З боку шкіри: кропив'янка, свербіж, шкірні висипи.

З боку системи крові: лейкопенія, оборотна нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку серця: пальпітація.

З боку нервової системи: судоми, вертиго, запаморочення, периферична сенсорна нейропатія, сенсорно-моторний поліневрит, енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості) та

підгострий мозочковий синдром (наприклад, атаксія, дизартрія, порушення моторики, ністагм і тремор), які мають оборотний характер при припиненні лікування, парестезії, полінейропатії, головний біль.

З боку психіки: психоз, сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, які іноді мають тяжкий перебіг, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, набряк обличчя, періорбітальний набряк і набряк гортані, лихоманка, еритема і анафілактичні реакції.

Флуконазол.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

Метаболічні порушення: зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку нервової системи: головний біль, безсоння, сонливість, судоми, запаморочення, парестезії, тремор, порушення смаку.

З боку органів слуху: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку травного тракту: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубину, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, підвищене потовиділення, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексfolіативний дерматит, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, алопеція, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку кістково-м'язової системи: міалгія.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

-

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

Комбі-упаковка № 1:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у блістері; по 1 блістеру у картонній пачці.

Комбі-упаковка № 5:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці; по 5 пачок у пачці.

Комбі-упаковка № 1:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у стрипі; по 1 стрипу у картонній пачці.

Комбі-упаковка № 5:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у стрипі; по 1 стрипу в картонній пачці; по 5 пачок у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед / Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН - 509 301, Індія/

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana IN-509 301, India.