

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ДАЗЕЛ (DAZEL)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка, вкрита оболонкою містить азитроміцину дигідрату еквівалентно азитроміцину 1 г;

допоміжні речовини: кальцію фосфат, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, повідон (К-30), кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат;

покриття: Instacoat Sol IC-S-233 (білий): гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171);

діюча речовина: secnidazole;

1 таблетка, вкрита оболонкою містить секнідазолу 1 г;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К-30), натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

покриття: Wincoat WT-1540 (жовтий): гіпромелоза, діетилфталат, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172);

діюча речовина: fluconazole

1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, понсо 4R (E 124), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

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 компонентів препарату. Виражені порушення функції печінки та /або нирок, електролітного балансу, особливо у випадках гіпокаліємії та гіпомагніємії; ніч-но виражена брадикардія, аритмія аботяжка серцева недо-статність; органічні захворювання центральної нервової системи; одночасне застосування з алкалоїдами ріжків. Пацієнтам, які приймають флуконазол, протипоказане призначення цизаприду, терфенадину, астемізолу, пімозиду і хінідину.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньодорослим.

Таблетки з набору, а саме 1 таблетку (1 г) азитроміцину, 2 таблетки (2 г) секнідазолу, 1 таблетку (150 мг) флуконазолу приймають внутрішньо протягом одноденного курсу лікування:

азитроміцин приймають по 1 г одноразово за 1 годину до їди або через 2 години після їди; секнідазол приймають одноразово по 2 г під час їди, аби запобігти його подразнювальній дії на слизову оболонку травного тракту;

флуконазол приймають одноразово по 150 мг незалежно від прийому їжі.

За необхідності залежно від перебігу захворювання можна призначити повторний курс, але не раніше, ніж через 7 днів.

Кількість курсів лікування визначається лікарем індивідуально для кожного пацієнта

Побічні реакції.

Азитроміцин.

З боку травного тракту: можливі нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у шлунку, транзиторне підвищення активності печінкових ферментів; рідко – холестатична жовтяниця.

Алергічні реакції: рідко – шкірні висипання, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фотосенсибілізація.

З боку центральної нервової системи: можливі запаморочення, головний біль; рідко – сонливість або безсоння, слабкість, тривога, нервозність; у пацієнтів літнього віку – делірій.

З боку системи кровотворення: рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку серцево-судинної системи: рідко – пальпітація, біль у грудях.

З боку сечостатевої системи: можливий вагініт; рідко – моніліоз, нефрит, підвищення залишкового азоту сечовини.

Інші: рідко – гіперкаліємія, артралгія, погіршення слуху.

Секнідазол.

З боку травного тракту: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, «металевий» присмак у роті, глосит, стоматит.

З боку системи кровотворення: помірна оборотна лейкопенія.

Алергічні реакції: кропив'янка.

Флуконазол.

Загальні розлади: стомлюваність, нездужання, астенія, озноб.

З боку центральної нервової системи: головний біль; рідко – судом, запаморочення, парестезія, тремор.

З боку шкіри: алопеція, висипання, свербіж; дуже рідко – ексfolіативні шкірні реакції, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема.

З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі, діарея, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи: токсичні ураження печінки, жовтяниця, підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), білірубіну, лужної фосфатази.

З боку крові: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набрякання обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

З боку серцевої системи: подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія.

Найчастіше побічні явища виникали у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

У разі появи будь-яких побічних реакцій слід звернутися до лікаря.

Передозування.

Азитроміцин.

Симптоми: втрата слуху, тяжкі нудота, блювання та діарея.

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

Секнідазол.

Симптоми: можливе посилення побічних ефектів.

Лікування: специфічного антидоту не існує. За необхідності проводять симптоматичну терапію.

Флуконазол.

Симптоми: галюцинації, 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовують.

Годування груддю під час лікування препаратом слід припинити.

Діти.

Не застосовують.

Особливості застосування.

Азитроміцин.

З обережністю застосовувати при порушенні функції нирок, печінки та при серцевих захворюваннях.

Враховуючи, що препарат метаболізується в печінці та екскретується з жовчю, азитроміцин не слід призначати пацієнтам з тяжкою печінковою патологією. При виникненні тяжкої печінкової недостатності лікування азитроміцином повинно бути припинене.

Після відміни препарату в деяких пацієнтів можуть зберігатися реакції гіперчутливості, що потребує специфічної терапії та медичного контролю.

Азитроміцин не є препаратом першого вибору при лікуванні фарингіту і тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*.

Азитроміцин не показаний для лікування інфікованих опікових ран.

Секнідазол.

Секнідокс 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.

Флуконазол.

Пацієнтам із захворюваннями нирок, печінки, серця перед початком лікування Дазелом слід проконсультуватися з лікарем.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки (головним чином, вони спостерігались у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із прийомом флуконазолу, не відзначено явної залежності їх від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого. Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки її зникали після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом змінюються показники функції печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко зустрічались ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Якщо у хворого з'являються висипання, які можна пов'язати з лікуванням флуконазолом, препарат слід відмінити.

У поодиноких випадках були зареєстровані анафілактичні реакції.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, подовжують інтервал QT на ЕКГ.

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

Препарат не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

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

Під час лікування слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Азитроміцин.

Азитроміцин *не можна* застосовувати одночасно з іншими активними субстанціями, що спричиняють подовження інтервалу QT на електро-кардіограмі, такими як протиаритмічні препарати класів IA і III (цизаприд і терфенадин).

Одно-часне застосування азитроміцину з алкалоїдами ріжків протипоказано.

Одночасне застосування антацидів (алюмінію та магнієвмісних) уповільнює всмоктування азитроміцину, тому слід дотримуватися перерви майже 2 години між застосуванням азитроміцину та антацидними препаратами.

При сумісному застосуванні азитроміцину з варфарином можливе посилення антикоагуляційного ефекту, що потребує контролю протромбінового часу. Фармацевтично несумісний з гепарином.

При одночасному застосуванні з тетрациклінами або хлорамфеніколом відмічається синергізм антибактеріальної дії.

Одночасне застосування з лінкозамідами знижує ефективність азитроміцину.

Азитроміцин подовжує період напіввиведення карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, гексобарбіталу, фенітоїну, дизопрамід, бромокриптину, теофіліну (та інших ксантинових похідних), пероральних гіпоглікемічних засобів.

Секнідазол.

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

Сумісний прийом секнідазолу *здисульфірамом* може викликати паранояльні реакції та психози. Поєднання з *алкоголем* спричиняє симптоми дисульфірамоподібної реакції (спазми в животі, нудота, блювання, головний біль, припливи крові до обличчя), можливі деліріозні напади та запаморочення.

Секнідазол при одночасному застосуванні *з препаратами літію* підвищує його концентрацію в плазмі крові.

Препарат не рекомендується поєднувати з *недеполяризуючими міорелаксантами* (векуронію бромід).

При поєднанні з *амоксициліном* підвищується активність щодо *Helicobacter pylori* (амоксицилін пригнічує розвиток резистентності).

Флуконазол.

Протипоказані комбінації флуконазолу з нижченаведеними препаратами:

цизаприд – при одночасному застосуванні з флуконазолом можливі порушення серцевої функції, включаючи двоспрямовану шлуночкову тахікардію. Одночасне лікування флуконазолом і цизапридом протипоказано;

астемізол, терфенадин – через настання серйозних серцевих аритмій, подовження інтервалу QT одночасне застосування цих препаратів з флуконазолом протипоказано.

Медичні препарати, що впливають на метаболізм флуконазолу

Гідрохлоротіазид – тiazидні діуретики можуть призводити до підвищення плазматичних концентрацій флуконазолу на 40 %.

Рифампіцин – одночасний прийом флуконазолу та рифампіцину призводить до скорочення періоду напіввиведення флуконазолу.

Вплив флуконазолу на метаболізм інших лікарських засобів

Флуконазол є потенційним інгібітором ізоензиму CYP2C9 цитохрому P₅₀ і помірним інгібітором CYP3A4. При одночасному застосуванні разом з флуконазолом існує ризик підвищення плазматичних концентрацій інших медичних препаратів, які метаболізуються CYP2C9 або CYP3A4 (наприклад *алкалоїдів ріжків, хінідину, альфентанілу, амітриптиліну*). Ферментінгібуючий ефект флуконазолу може тривати ще 4 - 5 днів після закінчення лікування.

Антикоагулянти – одночасне застосування флуконазолу під час лікування варфарином удвічі подовжувало протромбіновий час.

Бензодіазепіни – одночасне застосування флуконазолу з мідазоламом або триазоламом подовжує період напіввиведення останніх, тому спостерігали потенційований та пролонгований ефект бензодіазепінів

Антагоністи кальцієвих каналів – дигідропіридини, включаючи ніфедипін, нікардипін, амлодипін та фелодипін, метаболізуються через CYP3A4. При одночасному застосуванні з флуконазолом може мати місце підвищення їх концентрації в сироватці крові.

Карбамазепін – через інгібуючий вплив флуконазолу на CYP3A4 одночасне застосування з карбамазепіном може призвести до підвищення рівня останнього в плазмі.

Циклоспорин – флуконазол у дозах більше 200 мг призводить до клінічно значущого підвищення концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Галофантин – препарати, що інгібують CYP3A4, призводять до уповільнення метаболізму галофантину.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази – одночасне застосування флуконазолу з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (*аторвастатин, симвастатин, флувастатин*) підвищує ризик міопатії.

Лозартан – одночасне застосування з флуконазолом призводить до підвищення концентрації лозартану та зниження концентрації його активного метаболіту в плазмі крові.

Пероральні контрацептиви – флуконазол у дозі 50 - 200 мг суттєво не впливав на ефективність комбінованих протизаплідних засобів для перорального застосування.

Фенітоїн – при сумісному застосуванні флуконазолу та фенітоїну концентрація останнього підвищується, тому необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові та, за необхідності, коригувати його дозу.

Преднізон – пацієнтам, які отримували тривалу терапію флуконазолом разом із преднізоном, при відміні флуконазолу необхідний ретельний контроль щодо ознак недостатності надниркових залоз.

Рифабутин – одночасне застосування флуконазолу з рифабутином призводить до підвищення рівнів рифабутину в сироватці.

Препарати сульфонілсечовини – флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду у здорових добровольців.

Такролімус – при одночасному призначенні флуконазолу й такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності останнього.

Теофілін – флуконазол підвищує концентрацію теофіліну у плазмі крові. При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у великих дозах, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію потрібно змінити належним чином.

Триметрексат – флуконазол пригнічує метаболізм триметрексату та спричиняє підвищення його концентрації у плазмі крові.

Зидовудин – підвищення рівнів зидовудину, які були пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

Лікарські засоби, які подовжують QT-інтервал – флуконазол може індукувати подовження QT-інтервалу, тому при застосуванні його з препаратами, які пролонгують QT-інтервал, необхідний ретельний моніторинг за пацієнтами, оскільки не можна виключити адитивних ефектів.

Амфотерицин В – враховуючи механізм дії обох протигрибкових препаратів, не виключений антагонізм між амфотерицином В і флуконазолом. Клінічний ефект такого антагонізму невідомий.

Абсорбційні властивості флуконазолу при прийомі разом з їжею, циметидином, антацидами та застосуванні одночасно з загальним опроміненням всього організму після трансплантації кісткового мозку практично не змінюються. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому така взаємодія є потенційно можливою.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дазел – 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, похідне триазолу.

Азитроміцин – антибіотик широкого спектра дії. Чинить бактерицидну дію на *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, бактеріостатичну 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* / *гryna A/*), *Corynebacterium diphtheriae*;
аеробних грамнегативних бактерій – *Haemophilus (influenzae, parainfluenzae, ducreui)*, *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 gondi*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Listeria spp.*, *Mycobacterium avium*, *Complex*, *Ureaplasma urelyticum*.

Існує повна перехресна резистентність між еритроміцином, азитроміцином, іншими макролідами і лінкозамідами для *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи A, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus aureus*, включно з метицилінрезистентним *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 зовнішньокішковим) 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 похідним триазолу з фунгістатичним ефектом, який специфічно інгібує синтез ергостеролу у клітинах грибів, пригнічуючи ферменти системи цитохрому P_{450} . 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 зі шлунково-кишкового 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 диметилування.

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.

Циркуючі 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 старше 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки азитроміцину: таблетки довгастої форми, вкриті оболонкою, білого кольору;

таблетки секнідазолу: таблетки довгастої форми, вкриті оболонкою жовтуватого кольору, з лінією розлому з одного боку;

таблетки флуконазолу: круглі, плоскі таблетки, рожевого кольору, з лінією розлому з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Комбіупаковка № 4 у блістері (1 таблетка азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетка флуконазолу).

По 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АДЖАНТА ФАРМАЛІМІТЕД

Місцезнаходження.

В-4/5/6, М.І.Д.С. Еріа, Пайтхан, Аурангабад-431128.