

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИЦИН®

(AZICIN)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 капсула містить азитроміцину дигідрату у перерахуванні на азитроміцин 250 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, натрію лаурилсульфат, повідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді капсули з кришечкою і корпусом білого кольору. Вміст капсули – порошок чи гранули білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом та запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів. Резистентність до азитроміцину може бути первинною або вторинною. Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичних стрептококів групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину:

Чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії <i>Staphylococcus aureus</i> (метициліночутливий) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніциліночутливий) <i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)
Аеробні грамнегативні бактерії <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> (види) <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
Інші бактерії <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
Аеробні грампозитивні бактерії <i>Streptococcus pneumoniae</i> (з проміжною чутливістю до пеніциліну, пеніцилінорезистентний)
Резистентні види
Аеробні грампозитивні бактерії <i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи MRSA, MRSE* (метицилінорезистентний золотистий стафілокок)
Анаеробні бактерії Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

*Метицилінорезистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину.

Фармакокінетика.

Біодоступність азитроміцину після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому лікарського засобу. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. Фармакокінетичні дослідження показали, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування лікарського засобу з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки варіює залежно від плазмової концентрації і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин протягом 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяється в незміненому вигляді з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилування кілець дезозаміну і

аглікону та розщеплення кладинози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, до інших компонентів лікарського засобу або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або кетолідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, нирок.
- Одночасне застосування з похідними ріжків - через теоретичну можливість ерготизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю застосовувати азитроміцин разом з іншими лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Цетиризин. У здорових добровольців одночасне застосування в п'ятиденному курсі азитроміцину з 20 мг цетиризину у рівноважному стані не призводило до фармакінетичної взаємодії та суттєвих змін інтервалу QT.

Диданозин. Одночасне застосування 1200 мг/добу азитроміцину з 400 мг/добу диданозину у 6 ВІЛ-позитивних пацієнтів не впливало на фармакокінетику рівноважного стану диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин. Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи

азитроміцин, із субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Тому при супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Зидовудин. Одночасне застосування азитроміцину (одноразові дози 1000 мг та багаторазові дози 1200 мг або 600 мг) виявляє незначний вплив на плазмову фармакокінетику чи виведення з сечею зидовудину або його глюкуронідного метаболіту. Однак застосування азитроміцину спричиняло збільшення концентрацій фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у мононуклеарах периферичної крові. Клінічне значення цього явища невідоме, але воно може виявитися корисним для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважають, що лікарський засіб не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію чи інактивацію цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Похідні ріжків. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, не слід одночасно застосовувати азитроміцин з похідними ріжків.

Були проведені фармакокінетичні дослідження одночасного застосування азитроміцину і нижченаведених лікарських засобів, метаболізм яких відбувається з участю цитохрому Р450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) і азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування НМГ СоА-редуктази).

Карбамазепін. У ході фармакокінетичних досліджень за участю здорових добровольців не було виявлено суттєвого впливу на концентрацію карбамазепіну та його активного метаболіту у плазмі крові у пацієнтів, які отримували одночасно азитроміцин.

Циметидин. У ході фармакокінетичних досліджень впливу разової дози циметидину на фармакокінетику азитроміцину не було виявлено змін у фармакокінетиці азитроміцину за умови застосування циметидину за 2 години до прийому азитроміцину.

Пероральні антикоагулянти кумаринового типу. Азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект однократної дози (15 мг) варфарину у здорових добровольців. Повідомлялося про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і пероральних антикоагулянтів кумаринового типу. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід проводити моніторинг протромбінового часу у разі призначення азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти кумаринового типу.

Циклоспорин. У ході фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців, які протягом 3 днів приймали азитроміцин у дозі 500 мг/добу перорально, а потім прийняли разову дозу 10 мг/кг циклоспорину, було виявлено достовірне підвищення значень C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід обережно призначати одночасне застосування цих лікарських засобів. Якщо таке одночасне застосування є необхідним, слід проводити моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно корегувати дозу.

Ефавіренц. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щодоби протягом 7 днів не спричиняло жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Флуконазол. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не змінювало фармакокінетику разової дози 800 мг флуконазолу. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте при цьому спостерігали зниження C_{\max} азитроміцину (на 18 %), що не мало клінічного значення.

Індінавір. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняло статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який застосовували по 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон. Азитроміцин не чинить суттєвого впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. Одночасне застосування 500 мг азитроміцину на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значимих змін фармакокінетики і фармакодинаміки разової дози 15 мг мідазоламу.

Нелфінавір. Застосування нелфінавіру спричиняє збільшення концентрацій азитроміцину у сироватці крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливає на концентрацію цих лікарських засобів у сироватці крові. При одночасному застосуванні азитроміцину і рифабутину спостерігалися випадки нейтропенії. Хоча нейтропенія асоціювалася із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок із застосуванням комбінації з азитроміцином не був встановлений.

Силденафіл. У здорових добровольців-чоловіків не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг щодоби протягом 3 днів) на значення AUC і C_{\max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Терфенадин. Під час фармакокінетичних досліджень не повідомлялося про докази взаємодії між азитроміцином і терфенадином. Повідомлялося про поодинокі випадки, коли можливість такої взаємодії не можна було виключити повністю, однак не було жодного конкретного доказу, що така взаємодія була.

Теофілін. Доказів клінічно вагомої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину та теофіліну здоровими добровольцями отримано не було.

Триазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг в 1-й день і 250 мг на 2-й день з 0,125 мг триазоламу не спричиняло суттєвого впливу на фармакокінетичні показники триазоламу порівняно з триазоламом та плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з 1200 мг азитроміцину на 7-й день не спричиняло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Концентрації азитроміцину у сироватці крові були близькі до концентрацій, які спостерігалися в ході інших досліджень.

Доксорубіцин. Клінічні дослідження взаємодії між лікарськими засобами для азитроміцином і доксорубіцином не проводилися. Клінічна значущість доклінічних досліджень невідома.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. У рідкісних випадках повідомлялося, що азитроміцин зумовлює серйозні алергічні реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом метаболізму азитроміцину, слід с особливою обережністю застосовувати азитроміцин пацієнтам з печінковою недостатністю.

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

Порушення функції нирок. У пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції азитроміцину.

Порушення серцевого ритму. Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалось при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовження серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що подовжують інтервал QT, таких як антиаритмічні лікарські засоби класів IA і III, цизаприд і терфенадин;
- з порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, 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.

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний для лікування запальних захворювань ротоглотки, спричинених стрептококом, але немає жодних даних, що демонструють ефективність азитроміцину для профілактики гострого ревматичного поліартриту.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибактеріальними лікарськими засобами, існує можливість виникнення суперінфекції (мікозів).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки виникнення діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукують токсини А і В, які сприяють розвитку діареї. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності, оскільки ці інфекції можуть бути

стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Слід брати до уваги можливість розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*, в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *C. difficile* діарея може розвинутися через 2 місяці після прийому антибактеріальних лікарських засобів.

Під час застосування лікарського засобу не слід вживати спиртні напої.

АЗИЦИН® містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає адекватних даних про застосування азитроміцину вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин тератогенного впливу азитроміцину на плід не відзначено, однак лікарський засіб проникав крізь плаценту. Безпеку застосування азитроміцину під час вагітності не підтверджено. Тому азитроміцин призначають під час вагітності, тільки якщо користь перевищує ризик.

годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводилося. Застосування азитроміцину у період годування груддю можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність.

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

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

Враховуючи можливість розвитку таких побічних реакцій, як запаморочення, сонливість, порушення зору, не рекомендується застосовувати лікарський засіб при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

АЗИЦИН® застосовувати дорослим і дітям з масою тіла більше 45 кг.

Азитроміцин приймати внутрішньо 1 раз на добу не менше ніж за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі.

При інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (крім хронічної мігруючої еритеми): 500 мг (2 капсули) 1 раз на добу протягом 3 днів.

При хронічній мігруючій еритемі: у 1-й день – 1 г на добу (4 капсули за 1 раз), з 2-го по 5-й день – 500 мг (2 капсули) на добу.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом: 1 г (4 капсули) одноразово. Курсова доза – 1 г.

У разі пропуску прийому 1 дози лікарського засобу пропущену дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалом у 24 години.

При нирковій недостатності з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну > 40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

При печінковій недостатності лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю.

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

Діти.

АЗИЦИН® у даній лікарській формі застосовувати дітям з масою тіла більше 45 кг.

Дітям з масою тіла менше 45 кг слід застосовувати азитроміцин в іншій лікарській формі.

Передозування.

Симптоми: можливі симптоми загальної інтоксикації, розлади слуху, біль у животі, сильна нудота, блювання, діарея.

Лікування: промити шлунок, застосувати активоване вугілля, провести симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: погіршення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, спостерігалися про порушення слуху, настання глухоти та про дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, у ході яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних

звітів про подальше медичне спостереження, більшість цих порушень мали оборотний характер.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (дискомфорт, біль, спазми), рідкі випорожнення, метеоризм, диспепсія, гастрит, анорексія, запор, зміна кольору язика, панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатит, холестатична жовтяниця, включаючи змінені показники функціональної проби печінки, тяжкий гепатит, дисфункція печінки, печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, гіпестезія, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення або втрата смаку та запахів, агевзія, паросмія, парестезії, астенія, невроз, млявість, безсоння, порушення сну, міастенія гравіс.

З боку психіки: агресивність, психомоторна гіперактивність, тривога, нервозність, ажитація.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, біль у грудній клітці, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», шлуночкова аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками); подовження інтервалу QT, тріпотіння шлуночків, артеріальна гіпотензія.

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

Інфекції та інвазії: оральний кандидоз, вагінальні інфекції, псевдомембранозний коліт.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи свербіж, гіперемію, висипи, алергічний дерматит, кон'юнктивіт, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, фоточутливість; екзантема, серйозні шкірні реакції, а саме: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: артралгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: вагініт.

Системні порушення: анафілаксія, набряки, кандидоз, ангіоедема, анафілактоїдні реакції.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, слабкість, озноб.

Лабораторні показники: лімфоцитопенія, еозинофілія, зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення рівня аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубину, рівня сечовини, креатиніну в плазмі крові, зміни вмісту калію в плазмі крові.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Несумісність.

Фармацевтично несумісний з гепарином.

Упаковка.

По 6 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИЦИН®

(AZICIN)

Состав:

действующее вещество: azithromycin;

1 капсула содержит азитромицина дигидрата в пересчете на азитромицин 250 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон, магния стеарат.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые капсулы с крышечкой и корпусом белого цвета. Содержимое капсулы - порошок или гранулы белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Код АТХ J01F A10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин является представителем группы макролидных антибиотиков - азалидов, имеющих широкий спектр антимикробного действия. Механизм действия азитромицина заключается в ингибировании синтеза бактериального белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом и предотвращения транслокации пептидов при отсутствии влияния на синтез полинуклеотидов. Резистентность к азитромицину может быть первичной или вторичной. Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитических стрептококков группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Спектр антимикробного действия азитромицина:

Чувствительные виды
Аэробные грамположительные бактерии <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллинчувствительный) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллинчувствительный) <i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)

Аэробные грамотрицательные бактерии <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Анаэробные бактерии <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> (виды) <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
Другие бактерии <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Виды, приобретающие резистентность в единичных случаях
Аэробные грамположительные бактерии <i>Streptococcus pneumoniae</i> (с промежуточной чувствительностью к пенициллину, пенициллинрезистентный)
Резистентные виды
Аэробные грамотрицательные бактерии <i>Enterococcus faecalis</i> Стафилококки MRSA, MRSE* (метициллинрезистентный золотистый стафилококк)
Анаэробные бактерии Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

*Метициллинрезистентный золотистый стафилококк имеет очень высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и указан здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

Фармакокинетика.

Биодоступность азитромицина после перорального приема составляет приблизительно 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 часа после приема лекарственного средства. При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме, что свидетельствует о сильном связывании лекарственного средства с тканями.

Связывание с белками сыворотки варьирует в зависимости от плазменной концентрации и составляет от 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл в сыворотке крови. Условный объем распределения в равновесном состоянии (VV_{ss}) составлял 31,1 л/кг.

Конечный период плазменного полувыведения полностью отражает период полувыведения из тканей в течение 2–4 дней.

Примерно 12 % внутривенной дозы азитромицина выделяется в неизменном виде с мочой в течение последующих трех дней. Особенно высокие концентрации неизменного азитромицина были выявлены в желчи человека. Также в желчи было выявлено десять метаболитов, образывавшихся с помощью N- и O-деметилирования, гидроксирования колец дезоамина и агликона и расщепления кладинозы конъюгата. Сравнение результатов жидкостной хроматографии и микробиологических анализов показало, что метаболиты

азитромицина не являются микробиологически активными.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к азитромицину:

- инфекции ЛОР-органов (бактериальный фарингит / тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции дыхательных путей (бактериальный бронхит, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы;
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к азитромицину, к другим компонентам лекарственного средства или к любому другому антибиотику группы макролидов или кетолидов.
- Тяжелые нарушения функции печени, почек.
- Одновременное применение с производственными спорыньи из-за теоретической возможности эрготизма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Следует с осторожностью назначать азитромицин вместе с другими лекарственными средствами, которые могут удлинять интервал QT (см. раздел «Особенности применения»).

Антациды. При изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина в целом не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшались примерно на 25%. Не следует принимать одновременно азитромицин и антациды.

Цетиризин. У здоровых добровольцев одновременное применение в пятидневном курсе азитромицина с 20 мг цетиризина в равновесном состоянии не приводило к фармакокинетическому взаимодействию и существенным изменениям интервала QT.

Диданозин. Одновременное применение 1200 мг/сутки азитромицина с 400 мг/сутки диданозина у 6 ВИЧ-положительных пациентов не влияло на фармакокинетику равновесного состояния диданозина по сравнению с плацебо.

Дигоксин. Сообщалось, что сопутствующее применение макролидных антибиотиков, включая

азитромицин, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Поэтому при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин. Одновременное применение азитромицина (одноразовые дозы 1000 мг и многократные дозы 1200 мг или 600 мг) оказывает незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина либо его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого явления неизвестно, но оно может оказаться полезным для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома Р450. Полагают, что лекарственное средство не имеет фармакокинетического взаимодействия с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию цитохрома Р450 через цитохром-метаболитный комплекс.

Производные спорыньи. Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, не рекомендуется одновременное применение азитромицина с производными спорыньи.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и нижеследующих лекарственных средств, метаболизм которых происходит с участием цитохрома Р450.

Аторвастатин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентрации аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования HMG CoA-редуктазы).

Карбамазепин. В ходе фармакокинетических исследований с участием здоровых добровольцев не было выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.

Циметидин. В ходе фармакокинетических исследований влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не было выявлено изменений фармакокинетики азитромицина при условии применения циметидина за 2 часа до приема азитромицина.

Пероральные антикоагулянты кумаринового типа. Азитромицин не изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы (15 мг) варфарина у здоровых добровольцев. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов кумаринового типа. Хотя причинная связь установлена не была, следует проводить мониторинг протромбинового времени в случае назначения азитромицина пациентам, которые получают пероральные антикоагулянты кумаринового типа.

Циклоспорин. В ходе фармакокинетического исследования с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут перорально, а затем приняли разовую дозу 10 мг/кг циклоспорина, было выявлено достоверное повышение значений C_{max} и AUC_{0-5} циклоспорина. Поэтому следует осторожно назначать одновременное применение этих лекарственных средств. Если такое одновременное применение необходимо, следует проводить мониторинг уровней циклоспорина и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренц. Одновременное применение разовой дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца ежедневно в течение 7 дней не вызывало каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Флуконазол. Одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не изменяло фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{\max} азитромицина (на 18 %), что не имело клинического значения.

Индинавир. Одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который применяли по 800 мг три раза в сутки 5 дней.

Метилпреднизолон. Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам. Одновременное применение 500 мг азитромицина в течение 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики разовой дозы 15 мг мидазолама.

Нелфинавир. Применение нелфинавира вызывает увеличение концентраций азитромицина в сыворотке крови. Хотя коррекция дозы азитромицина при одновременном применении с нелфинавиром не рекомендуется, оправдан тщательный мониторинг известных побочных эффектов азитромицина.

Рифабутин. Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию этих лекарственных средств в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина наблюдались случаи нейтропении. Хотя нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинная связь с применением комбинации с азитромицином не была установлена.

Силденафил. У здоровых добровольцев-мужчин не было получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значение AUC и C_{\max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин. В ходе фармакокинетических исследований не сообщалось о доказательствах взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.

Теофиллин. Доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении азитромицина и теофиллина здоровым добровольцам получено не было.

Триазолам. Одновременное применение азитромицина 500 мг в 1-й день и 250 мг на 2-й день с 0,125 мг триазолама не вызывало существенного влияния на фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с триазоламом и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с 1200 мг азитромицина на 7-й день не вызывало существенного влияния на максимальные концентрации, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации

азитромицина в сыворотке крови были близки к концентрациям, которые наблюдались в ходе других исследований.

Доксорубицин. Клинические исследования взаимодействия между азитромицином и доксорубицином не проводились. Клиническая значимость доклинических исследований неизвестна.

Особенности применения.

Аллергические реакции. В редких случаях сообщалось о том, что азитромицин приводит к серьезным аллергическим реакциям, таким как ангионевротический отек и анафилаксия. Некоторые из этих реакций обусловили развитие рецидивных симптомов и требовали более продолжительного наблюдения и лечения.

Нарушение функции печени. Поскольку печень является основным путем метаболизма азитромицина, следует с особой осторожностью применять азитромицин пациентам с печеночной недостаточностью.

Необходимо проводить контроль функции печени в случае развития симптомов дисфункции печени, например астении, которая быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям и печеночной энцефалопатией.

Нарушение функции почек. У пациентов с тяжелой дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин) наблюдалось 33 % увеличение системной экспозиции азитромицина.

Нарушение сердечного ритма. Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающее риск развития сердечной аритмии и трепетания-мерцания желудочков, наблюдалось при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлинения сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам:

- с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- которые сейчас проходят лечение с применением других активных веществ, которые удлиняют интервал QT, таких как антиаритмические лекарственные средства классов IA и III, цизаприд и терфенадин;
- с нарушениями электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмией;
- с клинически релевантной брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис. Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, получающих терапию азитромицином.

Стрептококковые инфекции. Азитромицин в целом эффективен в лечении воспалительных заболеваний ротоглотки, вызванных стрептококком, но нет никаких данных, демонстрирующих эффективность азитромицина в профилактике острого ревматического полиартрита.

Суперинфекции. Как и в случае с другими антибактериальными лекарственными средствами,

существует возможность возникновения суперинфекции (микозов).

При применении почти всех антибактериальных средств, включая азитромицин, сообщалось о случаях возникновения диареи. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстого кишечника, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцируют токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Штаммы *C. difficile*, которые продуцируют гипертоксин, повышают уровень заболеваемости, поскольку эти инфекции могут быть устойчивыми к антибактериальной терапии и могут стать причиной колэктомии. Следует учитывать возможность развития диареи, связанной с *C. difficile*, у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков. Необходимо внимательно анализировать анамнез, поскольку сообщалось, что связанная с *C. difficile* диарея может развиваться через 2 месяца после приема антибактериальных лекарственных средств.

Во время применения лекарственного средства не следует употреблять спиртные напитки.

АЗИЦИН® содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Нет адекватных данных о применении азитромицина беременным женщинам. В исследованиях репродуктивной токсичности у животных тератогенного влияния азитромицина на плод не отмечено, однако лекарственное средство проникало через плаценту. Безопасность применения азитромицина во время беременности не подтверждена. Поэтому азитромицин назначают во время беременности, только если польза превышает риск.

Кормление грудью.

Сообщалось, что азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводилось. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность.

Исследование фертильности проводили на крысах; показатель беременности снижался после введения азитромицина. Релевантность этих данных относительно человека неизвестна.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая возможность развития таких побочных реакций, как головокружение, сонливость, нарушение зрения, не рекомендуется применять лекарственное средство при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

АЗИЦИН® применять взрослым и детям с массой тела больше 45 кг.

Азитромицин принимать внутрь 1 раз в сутки не менее чем за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (кроме хронической мигрирующей эритемы): 500 мг (2 капсулы) 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При хронической мигрирующей эритеме: в 1-й день – 1 г в сутки (4 капсулы за 1 раз), со 2-го по 5-й день – 500 мг (2 капсулы) в сутки.

При инфекциях, передающихся половым путем: 1 г (4 капсулы) однократно. Курсовая доза – 1 г.

В случае пропуска приема 1 дозы лекарственного средства пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с интервалом 24 часа.

При почечной недостаточности с незначительной дисфункцией почек (клиренс креатинина > 40 мл/мин) нет необходимости изменять дозировку. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл мин).

При печеночной недостаточности лекарственное средство не следует применять пациентам с тяжелыми заболеваниями печени, поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Дети.

АЗИЦИН® в данной лекарственной форме применять детям с массой тела больше 45 кг.

Детям с массой тела меньше 45 кг следует применять азитромицин в другой лекарственной форме.

Передозировка.

Симптомы: возможны симптомы общей интоксикации, расстройства слуха, боль в животе, сильная тошнота, рвота, диарея.

Лечение: промыть желудок, применить активированный уголь, провести симптоматическую терапию, направленную на поддержание жизненных функций организма. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: ухудшение слуха. У некоторых пациентов, принимавших азитромицин, наблюдались нарушения слуха, наступление глухоты и звон в ушах. Большинство из этих случаев связаны с экспериментальными исследованиями, в ходе которых азитромицин применяли в больших дозах в течение длительного времени. Согласно доступным отчетам о дальнейшем медицинском наблюдении, большинство этих нарушений носили обратимый характер.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, неприятные ощущения в животе (дискомфорт, боль, спазмы), жидкий стул, метеоризм, диспепсия, гастрит, анорексия, запор, изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, холестатическая желтуха, включая измененные показатели функциональной пробы печени, тяжелый гепатит, дисфункция печени, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некротический гепатит.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны нервной системы: головокружение/вертиго, гипестезия, сонливость, синкопе, головная боль, судороги (было выявлено, что они также вызываются другими макролидными антибиотиками), искажение или потеря вкуса и обоняния, агевзия, паросмия, парестезии, астения, невроз, вялость, бессонница, нарушение сна, миастения гравис.

Со стороны психики: агрессивность, психомоторная гиперактивность, тревога, нервозность, ажитация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию (было выявлено, что они также вызываются другими макролидными антибиотиками), удлинение интервала QT, трепетание желудочков, артериальная гипотензия.

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

Инфекции и инвазии: оральный кандидоз, вагинальные инфекции, псевдомембранозный колит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: аллергические реакции, включая зуд, гиперемию, высыпания, аллергический дерматит, конъюнктивит, ангионевротический отек, крапивницу, фоточувствительность; экзантема, серьезные кожные реакции, а именно: полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: артралгия.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: вагинит.

Системные нарушения: анафилаксия, отек, кандидоз, ангиоэдема, анафилактоидные реакции.

Общие нарушения: повышенная утомляемость, слабость, озноб.

Лабораторные показатели: лимфоцитопения, эозинофилия, уменьшение количества бикарбонатов крови, повышение уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, уровня мочевины, креатинина в плазме крови, изменения содержания калия в плазме крови.

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Несовместимость.

Фармацевтически несовместим с гепарином.

Упаковка.

По 6 капсул в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.