

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРОМІЦИН-БХФЗ

(AZITHROMYCIN-BCPP)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 капсула містить азитроміцину, у вигляді азитроміцину дигідрату (у перерахуванні на 100 % безводну речовину) - 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат; до складу капсули входить: жовтий захід FCF (E 110), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді капсули з корпусом білого та кришечкою жовтого кольору. Вміст капсул – порошок, гранули або стовпчик білого або майже білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником підгрупи макролідних антибіотиків – азалідів. Має широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії обумовлений інгібуванням біосинтезу білка внаслідок зв'язування азитроміцину з 50S-субодиницею рибосоми та пригніченням пептидилтрансферази.

Азитроміцин активний щодо грампозитивних аеробних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus viridans*, стрептококів груп C, F і G, *Staphylococcus aureus*; деяких грампозитивних анаеробних бактерій: *Clostridium perfringens*; грамнегативних аеробних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter jejuni*.

Азитроміцин також активний щодо внутрішньоклітинних та інших мікроорганізмів: *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Не впливає на грампозитивні мікроорганізми, стійкі до еритроміцину.

Фармакокінетика.

Азитроміцин швидко та добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, що обумовлено його стійкістю у кислому середовищі та ліпофільністю. Швидко розподіляється в організмі. Добре проникає в дихальні шляхи, органи та тканини уrogenітального тракту, у шкіру та м'які тканини. Висока концентрація у тканинах і тривалий період напіввиведення обумовлені низьким зв'язуванням азитроміцину з білками сироватки крові, а також його здатністю проникати в еукаріотичні клітини та концентруватися у середовищі з низьким рН, яке оточує лізосоми. Це визначає великий уявний об'єм розподілу (31,1 л/кг) і високий плазматичний кліренс. Здатність препарату накопичуватися переважно у лізосомах особливо важлива для елімінації внутрішньоклітинних збудників.

Фагоцити доправляють азитроміцин у вогнища інфекції, де й вивільняють його у процесі

фагоцитозу. Вже через 12-72 години у місці запалення створюються високі терапевтичні концентрації, які перевищують мінімальну пригнічувальну концентрацію для збудників інфекції.

Період напіввиведення тривалий, з тканин виводиться повільно – 60-76 годин. У бактерицидних концентраціях у вогнищах запалення азитроміцин визначається протягом 5-7 днів після прийому останньої дози, що робить можливим одноразовий прийом препарату на добу та короткий курс лікування (3 або 5 днів). Виводиться в основному з жовчю, невелика частина – із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекційних захворювань, спричинених чутливими до препарату збудниками:

- інфекції ЛОР-органів (синусит, середній отит, бактеріальний фарингіт, тонзиліт);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (бешіа, імпетиго, вторинні піодерматози);
- мігруюча еритема (хвороба Лайма у початковій стадії);
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені

Chlamydia trachomatis.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого іншого макролідного або кетолідного антибіотика, або до інших компонентів препарату;
- одночасне застосування з препаратами ріжків через можливість виникнення ерготизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, які можуть продовжувати інтервал QT.

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 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому антациду.

Пероральні антикоагулянти типу кумарину, варфарину: 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 та пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу у разі призначення азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину, варфарину.

Циметидин: при фармакокінетичному дослідженні взаємодії не виявлено.

Лінкозаміди знижують, а *тетрациклін* і *хлорамфенікол* підвищують ефективність азитроміцину.

Ефавіренц: одночасне введення 600 мг разової дози азитроміцину і 400 мг ефавіренцу протягом 7 днів не призвело до будь-яких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Мідазолам: одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу.

Циклоспорин: деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих препаратів. При комбінованому лікуванні необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Метилпреднізолон: при дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Флуконазол: одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводило до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Відзначалося клінічно незначуще зниження $C_{\max}$ азитроміцину на 18 %.

Індінавір: одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняло статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймали у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Нелфінавір: спостерігається підвищення концентрації азитроміцину. Корекція дози не потрібна, але слід ретельно контролювати можливість виникнення побічних реакцій азитроміцину.

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 у комбінації з терфенадином (через ризик подовження інтервалу QT і виникнення аритмій).

Теофілін: азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну.

Цизаприд: одночасне застосування цизаприду може спричинити пролонгацію інтервалу QT, шлуночкову аритмію, «torsade de pointes», тому їх не слід застосовувати одночасно.

Карбамазепін: азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або його активних метаболітів.

Аторвастатин: застосування одночасно з азитроміцином не впливало на рівень плазмової концентрації аторвастатину.

Астемізол, альфентаніл: слід виявляти обережність у випадку одночасного застосування цих препаратів та азитроміцину з огляду на посилення дії останнього.

Цетиризин: не призводить до фармакокінетичної взаємодії у рівноважному стані, але значно змінює інтервал QT.

Зидовудин: не впливає на фармакокінетику та екскрецію зидовудину. Однак застосування азитроміцину спричиняє підвищення концентрації фосфорильованого зидовудину у мононуклеарних клітинах периферичної крові. Клінічне значення цього явища не з'ясовано, але може бути корисним для пацієнта.

Дигоксин: повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при одночасному застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Диданозин: при одночасному застосуванні 1200 мг/добу азитроміцину з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Триазолам: не було отримано доказів суттєвого впливу на фармакокінетичні показники при одночасному застосуванні азитроміцину і триазоламу.

Рифабутин: плазмові концентрації цих препаратів не змінюються, однак спостерігалась нейтропенія, яка скоріше за все була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок при одночасному прийомі з азитроміцином не був встановлений.

Триметоприм/сульфаметоксазол: рівень плазмової концентрації азитроміцину при їх одночасному прийомі з триметопримом або сульфаметоксазолом не змінюється.

Силденафіл: не виявлено впливу азитроміцину на AUC і C_{max} силденафілу або його основних циркулюючих метаболітів у осіб чоловічої статі.

Похідні ерготаміну: при сумісному застосуванні азитроміцину з дигідроерготаміном або іншими препаратами різків не можна виключити можливість виникнення ерготизму та вазоконстрикторний ефект із порушеннями перфузії, що призводить до ураження пальців рук і ніг, тому слід уникати їх одночасного застосування.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс. Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається за участю цитохрому P450.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості.

У поодиноких випадках повідомлялося про здатність макролідів, у тому числі азитроміцину, спричиняти серйозні побічні реакції (рідко – з летальним наслідком), включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію. Деякі з цих реакцій мали рецидивуючий характер і

потребували більш тривалого спостереження та лікування.

Гепатотоксичність.

Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняв небезпечне для життя порушення функцій печінки, при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

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

У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

У період лікування препаратом слід утриматися від вживання спиртних напоїв.

Препарати різків.

У пацієнтів, які приймають похідні різків, одночасне застосування деяких макролідних

антибіотиків сприяє швидкому розвитку ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Суперінфекції.

Як і при лікуванні іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекцій, спричинених нечутливою до препарату мікрофлорою, включаючи грибки.

Clostridium difficile-асоційована діарея (CDAD).

Лікування антибактеріальними препаратами, в тому числі макролідами, може призвести до виникнення антибіотикасоційованої діареї, наприклад *Clostridium difficile*-асоційованої діареї, серйозність якої варіювала від слабо вираженої діареї до коліту, у тому числі до псевдомембранозного коліту, іноді з летальним наслідком. Тому при виникненні діареї під час або після лікування азитроміцином необхідно виключити ці діагнози, в тому числі псевдомембранозний коліт. Застосування азитроміцину необхідно припинити у разі тяжкого та/або з домішками крові поносу та провести відповідну терапію. При відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось збільшення на 33 % системної експозиції з азитроміцином.

Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії, включаючи аритмію типу «torsade de pointes», спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з уродженою або набутою пролонгацією інтервалу QT;
- які проходять лікування із застосуванням інших препаратів, що подовжують інтервал QT, наприклад: антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд 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 гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія гравіс.

Повідомлялось про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують азитроміцин.

Стрептококові інфекції.

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептокової інфекції ротоглотки, але немає

жодних даних, які б підтверджували його ефективність у профілактиці ревматичної атаки.

Якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції, тоді атнтимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином.

Інше.

Безпечність та ефективність для профілактики або лікування *Mycobacterium Avium Complex* у дітей не встановлені.

Препарат містить барвник жовтий захід FCF (E 110), що може спричинити алергічні реакції, у тому числі бронхіальну астму. Ризик алергії вищий у пацієнтів із підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин були проведені при введенні доз, що відповідали помірним токсичним дозам для материнського організму. У цих дослідженнях не було отримано доказів токсичного впливу азитроміцину на плід. Однак відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин не завжди відповідають такому ж ефекту у людини, азитроміцин слід призначати у період вагітності, лише якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

годування груддю.

Азитроміцин проникає у грудне молоко, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину у грудне молоко людини, не проводилися. 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, що у пацієнтів з підвищеною чутливістю до азитроміцину можуть виникнути побічні реакції (запаморочення, сонливість), на час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Перед призначенням препарату слід визначити чутливість мікрофлори, що спричинила захворювання. Азитроміцин-БХФЗ слід приймати 1 раз на добу за 1 годину до вживання їжі або через 2 години після, тому що одночасний прийом з їжею знижує всмоктування азитроміцину.

Дорослі, діти з масою тіла понад 45 кг.

При інфекціях ЛОР-органів та дихальних шляхів, інфекціях шкіри та м'яких тканин у 1 день застосовувати 500 мг одноразово, а з 2 по 5 день – по 250 мг на добу або по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів (курсова доза – 1,5 г).

При гострих інфекціях уrogenітального тракту застосовувати одноразово 1 г (4 капсули).

Для лікування початкової стадії хвороби Лайма (хронічної мігруючої еритеми) застосовувати одноразово 1 г (4 капсули) у 1 день та по 500 мг щодня з 2 по 5 день (курсова доза – 3 г).

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть мати порушення провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії типу «torsade de pointes».

Печінкова недостатність. Препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю.

Ниркова недостатність. Пацієнтам з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна застосовувати те ж саме дозування, що й пацієнтам із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

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

Діти.

Не рекомендується застосовувати препарат дітям з масою тіла менше 45 кг у даній лікарській формі.

Передозування.

Симптоми: побічні реакції, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: оборотна втрата слуху, біль у животі, виражені нудота, блювання, анорексія, діарея, запор, підвищення активності печінкових трансаміназ, слабкість.

Лікування: промивання шлунка, призначення активованого вугілля. Симптоматична терапія для підтримки функцій життєво важливих органів і систем. У тяжких випадках: заходи з відновлення водно-електролітного балансу, екстракорпоральна гемосорбція. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, риніт, псевдомембранозний коліт.

Система крові і лімфатична система: лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, лімфопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

Імунна система: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк.

Метаболічні розлади: анорексія.

Психічні розлади: агресивність, нервозність, безсоння, ажитація, неспокій, делірій, галюцинації.

Нервова система: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія/гіпестезія, дисгевзія/агевзія, синкопе, судоми, психомоторна гіперактивність, аносмія, паросмія.

Органи зору: розлади зору, погіршення зору.

Органи чуття: порушення слуху, погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах, вертиго. Зазвичай ці порушення мають оборотний характер та пов'язані з довготривалим застосуванням азитроміцину у великих дозах.

Серцево-судинна система: пальпітація, тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), аритмії, включаючи шлуночкову тахікардію, особливо у пацієнтів з ризиком пролонгації серцевої реполяризації; подовження QT-інтервалу на ЕКГ; припливи, артеріальна гіпотензія.

Дихальна система: порушення функції дихання, диспное, носова кровотеча.

Травний тракт: шлунково-кишковий дискомфорт, диспепсія (розлади травлення), нудота, блювання, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини, дисфагія, зміна кольору язика, часті рідкі випорожнення/діарея (в окремих випадках призводить до зневоднення), біль/спазми у животі, гастрит, запор, метеоризм, панкреатит.

Гепатобіліарна система: порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), гепатит (включаючи фульмінантний гепатит та некротичний гепатит).

Шкіра та підшкірна клітковина: висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, реакції фотосенсибілізації, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, DRESS-синдром, повідомлялося про випадки генералізованого

екзематозного пустульозу.

Опорно-руховий апарат: остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї, артралгія, міастенія гравіс.

Сечовидільна система: дизурія, біль у ділянці нирок, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Репродуктивна система та молочні залози: вагініт, маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

Системні порушення та місцеві реакції: біль у грудях, відчуття нездужання, астенія, підвищена втомлюваність, гіпертермія, периферичні болі, набряки, включаючи набряк обличчя та периферичні набряки.

Лабораторні показники: знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, базофілів, моноцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівнів аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, білірубину, сечовини, креатиніну в крові, зміни показників калію, натрію у крові, підвищення рівнів хлориду, глюкози в крові, зниження рівня бікарбонату крові. Змінені показники зазвичай нормалізуються через 2-3 тижні після закінчення лікування.

Інформація про небажані реакції, які, можливо, пов'язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*, ґрунтується на даних клінічних досліджень азитроміцину та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відрізняються за типом або за частотою від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії:

Обмін речовин: анорексія.

Психічні розлади: запаморочення, головний біль, парестезія, гіпестезія, дисгевзія.

Органи зору: погіршення зору.

Органи чуття: глухота, погіршення слуху, дзвін у вухах.

Серце: пальпітація.

Травний тракт: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення.

Гепатобіліарна система: гепатит.

Шкіра та підшкірна клітковина: висипання, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість.

Опорно-руховий апарат: артралгія.

Системні порушення та місцеві реакції: підвищена втомлюваність, астенія, відчуття нездужання.

Препарат містить барвник жовтий захід FCF (E 110), що може спричинити алергічні реакції, у тому числі бронхіальну астму. Ризик алергії вищий у пацієнтів із підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 6 або 10 капсул у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИТРОМИЦИН-БХФЗ

(AZITHROMYCIN-BCPP)

Состав:

действующее вещество: азитромицин;

1 капсула содержит азитромицина, в виде азитромицина дигидрата (в пересчете на 100 % безводное вещество) – 250 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, натрия лаурилсульфат; в состав капсулы входит: желтый закат FCF (E 110), хинолиновый желтый (E 104), титана диоксид (E 171), желатин.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые капсулы с корпусом белого и крышечкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок, гранулы или столбик белого или почти белого цвета.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия обусловлен ингибированием биосинтеза белка вследствие связывания азитромицина с 50S-субъединицей рибосомы и угнетением пептидилтрансферазы.

Азитромицин активен в отношении грамположительных аэробных бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, стрептококков группы C, F и G, *Staphylococcus aureus*; некоторых грамположительных анаэробных бактерий: *Clostridium perfringens*; грамотрицательных аэробных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter jejuni*.

Азитромицин также активен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов: *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Не влияет на грамположительные микроорганизмы, устойчивые к эритромицину.

Фармакокинетика.

Азитромицин быстро и хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. Быстро распределяется в организме. Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей лизосомы. Это определяет большой предполагаемый объем распределения

(31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей.

Фагоциты доставляют азитромицин в очаги инфекции, где и высвобождают его в процессе фагоцитоза. Уже через 12-72 часа в месте воспаления создаются высокие терапевтические концентрации, превышающие минимальную подавляющую концентрацию для возбудителей инфекции.

Период полувыведения длительный, из тканей выводится медленно – 60-76 часов. В бактерицидных концентрациях в очагах воспаления азитромицин определяется в течение 5-7 дней после приема последней дозы, что делает возможным однократный прием препарата в сутки и короткий курс лечения (3 или 5 дней). Выводится в основном с желчью, небольшая часть – с мочой.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату возбудителями:

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит, бактериальный фарингит, тонзиллит);
- инфекции нижних дыхательных путей (бактериальный бронхит, негоспитальная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы);
- мигрирующая эритема (болезнь Лайма в начальной стадии);
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину или к любому другому макролидному или кетолидному антибиотику, или к другим компонентам препарата;

· одновременное применение с препаратами спорыньи из-за возможности возникновения

эрготизма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Следует с осторожностью назначать азитромицин пациентам вместе с другими лекарствами, которые могут удлинять интервал QT.

Антациды: при изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина в общем не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшались примерно на 25 %. Азитромицин необходимо принимать по крайней мере за 1 час до или через 2 часа после приема антацида.

Пероральные антикоагулянты типа кумарина, варфарина: в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не менял антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, предназначенного здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период были получены сообщения о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь установлена не была, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты типа кумарина, варфарина.

Циметидин: при фармакокинетическом исследовании взаимодействия не выявлено.

Линкозамиды снижают, а *тетрациклин* и *хлорамфеникол* повышают эффективность азитромицина.

Эфавиренц: одновременное введение 600 мг разовой дозы азитромицина и 400 мг эфавиренца в течение 7 дней не привело к каким-либо клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Мидазолам: одновременное применение азитромицина 500 мг в сутки в течение 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама.

Циклоспорин: некоторые из родственных макролидных антибиотиков влияют на метаболизм циклоспорина. Следует тщательно взвесить терапевтическую ситуацию до назначения одновременного приема этих препаратов. При комбинированном лечении необходимо проводить тщательный мониторинг уровня циклоспорина и соответственно регулировать дозировку.

Метилпреднизолон: при исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не оказал значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Флуконазол: одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не приводило к изменению фармакокинетики однократной дозы флуконазола 800 мг. Отмечалось

клинически незначительное снижение $C_{\max}$ азитромицина на 18 %.

Индинавир: одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который принимали в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Нелфинавир: наблюдается повышение концентрации азитромицина. Коррекции дозы не требуется, но следует тщательно контролировать возможность возникновения побочных реакций азитромицина.

Терфенадин: в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. Как и в случае с другими макролидными антибиотиками, азитромицин необходимо с осторожностью назначать в комбинации с терфенадином (из-за риска удлинения интервала QT и возникновения аритмий).

Теofilлин: азитромицин не влиял на фармакокинетику теофиллина при одновременном приеме азитромицина и теофиллина.

Цизаприд: одновременное применение цизаприда может повлечь пролонгацию интервала QT, желудочковую аритмию, «torsade de pointes», поэтому их не следует применять одновременно.

Карбамазепин: азитромицин не проявил значительного влияния на плазменные уровни карбамазепина или его активных метаболитов.

Аторвастатин: применение одновременно с азитромицином не влияло на уровень плазменной концентрации аторвастатина.

Астемизол, альфентанил: следует проявлять осторожность в случае одновременного применения этих препаратов и азитромицина ввиду усиления действия последнего.

Цетиризин: не приводит к фармакокинетическому взаимодействию в равновесном состоянии, но значительно изменяет интервал QT.

Зидовудин: не влияет на фармакокинетику и экскрецию зидовудина. Однако применение азитромицина вызывает повышение концентрации фосфорилированного зидовудина в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этого явления неясно, но может быть полезным для пациента.

Дигоксин: сообщалось, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Следовательно, при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Диданозин: при одновременном применении 1200 мг/сутки азитромицина с диданозином не было обнаружено влияния на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

Триазолам: не было получено доказательств существенного влияния на фармакокинетические показатели при одновременном применении азитромицина и триазолама.

Рифабутин: плазменные концентрации этих препаратов не меняются, однако наблюдалась нейтропения, которая скорее всего была связана с применением рифабутина, причинная связь

при одновременном приеме с азитромицином не была установлена.

Триметоприм/сульфаметоксазол: уровень плазменной концентрации азитромицина при их одновременном приеме с триметопримом или сульфаметоксазолом не меняется.

Силденафил: не выявлено влияния азитромицина на AUC и $C_{\max}$ силденафила или его основных циркулирующих метаболитов у лиц мужского пола.

Производные эрготамина: при совместном применении азитромицина с дигидроэрготамином или другими препаратами спорыньи нельзя исключить возможность возникновения эрготизма и вазоконстрикторный эффект с нарушениями перфузии, что приводит к поражению пальцев рук и ног, поэтому следует избегать их одновременного применения.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450.

Считается, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия,

наблюдаемого с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию

или инактивацию печеночного цитохрома P450 через цитохром-метаболитный комплекс. Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых в значительной степени происходит с участием цитохрома P450.

Особенности применения.

Реакции гиперчувствительности.

В единичных случаях сообщалось о способности макролидов, в том числе азитромицина, вызывать серьезные побочные реакции (редко – летальные), включая ангионевротический отек, анафилаксию. Некоторые из этих реакций имели рецидивирующий характер и требовали более продолжительного наблюдения и лечения.

Гепатотоксичность

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с серьезными заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, который вызывал опасное для жизни нарушение функции печени, при приеме азитромицина. Возможно, некоторые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли другие гепатотоксические лекарственные средства.

Необходимо проводить анализы/пробы функции печени в случае развития признаков и симптомов дисфункции печени, например, астении, быстро развивающейся и сопровождающейся желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатии.

В случае выявления нарушения функции печени применение азитромицина следует

прекратить.

В период лечения препаратом следует воздержаться от употребления спиртных напитков.

Препараты спорыньи.

У пациентов, принимающих производные спорыньи, одновременное применение макролидных антибиотиков способствует быстрому развитию эрготизма. Отсутствуют данные о возможности взаимодействия между рождками и азитромицином. Однако через теоретическую возможность эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Суперинфекции.

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, существует возможность возникновения суперинфекций, вызванных нечувствительной к препарату микрофлорой, включая грибки.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея (CDAD).

Лечение антибактериальными препаратами, в том числе макролидами, может привести к возникновению антибиотикассоциированной диареи, например *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, серьезность которой варьировала от слабо выраженной диареи до колита, в том числе псевдомембранозного колита, иногда с летальным исходом. Поэтому при возникновении диареи во время или после лечения азитромицином необходимо исключить эти диагнозы, в том числе псевдомембранозный колит. Применение азитромицина необходимо прекратить в случае тяжелого и/или с примесью крови поноса и провести соответствующую терапию. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Почечная недостаточность.

У пациентов с серьезной дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин) наблюдалось увеличение на 33 % системной экспозиции с азитромицином.

Удлиненная сердечная реполяризация и интервал QT, которые повышали риск развития сердечной аритмии, включая аритмию типа «torsade de pointes», наблюдались при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлиненной сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам:

- с врожденной или приобретенной пролонгацией интервала QT;
- которые проходят лечение с применением других препаратов, удлиняющих интервал QT, например: антиаритмические препараты классов IA (квинидин и прокаинамид) и

III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин, нейролептические средства, такие как пимозид, антидепрессанты, такие как циталопрам, а также фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;

- с нарушением 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 азитромицин.

Стрептококковые инфекции.

Азитромицин в целом эффективен в лечении стрептококковой инфекции ротоглотки, но нет никаких данных, подтверждающих его эффективность в профилактике ревматической атаки.

Если предполагается, что анаэробные микроорганизмы вызывают развитие инфекции, тогда антимикробный препарат с анаэробной активностью необходимо принимать в комбинации с азитромицином.

Другое.

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у детей не установлены.

Препарат содержит краситель желтый закат FCF (E 110), который может вызвать аллергические реакции, в том числе бронхиальную астму. Риск аллергии выше у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Исследование влияния на репродуктивную функцию животных были проведены при введении доз, соответствующих умеренным токсическим дозам для материнского организма. В этих исследованиях не было получено доказательств токсического влияния азитромицина на плод. Однако отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин. Поскольку исследования влияния на репродуктивную функцию животных не всегда соответствуют такому же эффекту у человека, азитромицин следует назначать в период беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормления грудью.

Азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих надлежащим образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводились. 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, что у пациентов с повышенной чувствительностью к азитромицину могут возникнуть побочные реакции (головокружение, сонливость), на время приема препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Перед назначением препарата следует определить чувствительность микрофлоры, вызвавшей заболевание. Азитромицин-БХФЗ следует принимать 1 раз в сутки за 1 час до еды или через 2 часа после, так как одновременный прием с пищей снижает всасывание азитромицина.

Взрослые, дети с массой тела более 45 кг.

При инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей в 1 день применять 500 мг однократно, а со 2 по 5 день – по 250 мг в сутки или по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г).

При острых инфекциях урогенитального тракта применять однократно 1 г (4 капсулы).

Для лечения начальной стадии болезни Лайма (хронической мигрирующей эритемы) применять однократно 1 г (4 капсулы) в 1 день и по 500 мг ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г).

Пациенты пожилого возраста.

Пожилым пациентам нет необходимости в коррекции дозы.

Поскольку пациенты пожилого возраста могут иметь нарушения проводимости сердца, рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии типа «torsade de pointes».

Печеночная недостаточность. Препарат не следует принимать пациентам с серьезными заболеваниями печени, поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с

желчью.

Почечная недостаточность. Пациентам с незначительными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) можно применять ту же дозировку, что и пациентам с нормальной функцией почек. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин).

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

Дети.

Не рекомендуется применять препарат детям с массой тела менее 45 кг в данной лекарственной форме.

Передозировка.

Симптомы: побочные реакции, которые развиваются при приеме высших, чем рекомендовано, дозах препарата, подобны до наблюдаемых при применении обычных терапевтических доз, а именно: обратная потеря слуха, боль в животе, выраженные тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор, повышение активности печеночных трансаминаз, слабость.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля. Симптоматическая терапия для поддержания функций жизненно важных органов и систем. В тяжелых случаях: меры по восстановлению водно-электролитного баланса, экстракорпоральная гемосорбция. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: кандидоз, оральный кандидоз, влагалищные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, ринит, псевдомембранозный колит.

Система крови и лимфатическая система: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, лимфопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и ангионевротический отек.

Метаболические расстройства: анорексия.

Психические расстройства: агрессивность, нервозность, бессонница, ажитация, беспокойство, делирий, галлюцинации.

Нервная система: головная боль, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, дисгевзия/агевзия, синкопе, судороги, психомоторная гиперактивность, аносмия, паросмия.

Органы зрения: нарушение зрения, ухудшение зрения.

Органы чувств: нарушения слуха, ухудшение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах, вертиго. Обычно эти нарушения носят обратимый характер и связаны с длительным применением азитромицина в больших дозах.

Сердечно-сосудистая система: пальпитация, трепетание-мерцание желудочков (*torsade de pointes*), аритмии, включая желудочковую тахикардию, особенно у пациентов с риском пролонгации сердечной реполяризации; удлинение QT-интервала на ЭКГ; приливы, артериальная гипотензия.

Дыхательная система: нарушение функции дыхания, диспноэ, носовое кровотечение.

Пищеварительный тракт: желудочно-кишечный дискомфорт, диспепсия (расстройства пищеварения), тошнота, рвота, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны, дисфагия, изменение цвета языка, частый жидкий стул/диарея (в отдельных случаях приводит к обезвоживанию), боли/спазмы в животе, гастрит, запор, метеоризм, панкреатит.

Гепатобилиарная система: нарушение функции печени, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), гепатит (включая фульминантный гепатит и некротический гепатит).

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз, реакции фотосенсибилизации, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, DRESS-синдром, сообщалось о случаях генерализованного экзентематозного пустулеза.

Опорно-двигательный аппарат: остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее, артралгия, миастения гравис.

Мочевыделительная система: дизурия, боль в области почек, острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Репродуктивная система и молочные железы: вагинит, маточное кровотечение, тестикулярные нарушения.

Системные нарушения и местные реакции: боль в груди, недомогание, астения, повышенная утомляемость, гипертермия, периферические боли, отеки, включая отек лица и периферические отеки.

Лабораторные показатели: сниженное количество лейкоцитов, повышенное количество эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, мочевины, креатинина в крови, изменения показателей калия, натрия в крови, повышение уровней хлорида, глюкозы в крови, снижение уровня бикарбоната крови. Измененные показатели обычно нормализуются через 2-3 недели после окончания лечения.

Информация о нежелательных побочных реакциях, которые, возможно, связаны с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*, основывается на данных клинических исследований азитромицина и наблюдений в постмаркетинговый период. Эти

нежелательные реакции отличаются по типу или по частоте от тех, о которых сообщалось при применении быстродействующих лекарственных форм и лекарственных форм длительного действия.

Обмен веществ: анорексия.

Психические расстройства: головокружение, головная боль, парестезии, гипестезия, дисгевзия.

Органы зрения: ухудшение зрения.

Органы чувств: глухота, ухудшение слуха, звон в ушах.

Сердце: palpitation.

Пищеварительный тракт: диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, частый жидкий стул.

Гепатобилиарная система: гепатит.

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность.

Опорно-двигательный аппарат: артралгия.

Системные нарушения и местные реакции: повышенная утомляемость, астения, недомогание.

Препарат содержит краситель желтый закат FCF (E 110), что может вызвать аллергические реакции, в том числе бронхиальную астму. Риск аллергии выше у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 6 или 10 капсул в блистере, по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.