

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИМЕД®

(AZIMED®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату у перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до жовтувато-білого кольору з характерним запахом банана, ванілі та вишні.

Відновлена суспензія являє собою однорідну суспензію від білого до світло-жовтого кольору з характерним запахом банана, ванілі та вишні.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні препарати для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Механізм резистентності.

Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи A, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Поширеність набутої резистентності може бути різною залежно від місцевості і часу для виділених видів, тому локальна інформація про резистентність необхідна особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності можна звернутися за кваліфікованою порадою, якщо місцева поширеність резистентності є такою, коли ефективність препарату при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Зазвичай чутливі види
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i> метицилін-чутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пеніцилін-чутливий
<i>Streptococcus pyogenes</i>
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>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші мікроорганізми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Види, для яких набута резистентність може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний
Вродженорезистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE*
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Фармакокінетика.

Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату.

При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу в 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 незмінною з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені у жовчі людини. Також у жовчі були виявлені десять метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладінози 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;

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного чи кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмова пікова концентрація азитроміцину зменшувалась приблизно на 25 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

Цетиризин. У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5

днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії чи суттєвих змін інтервалу QT.

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

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

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

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

Ріжки. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

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

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

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

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

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. 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 при призначенні азитроміцину пацієнтам,

які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. У фармакокінетичному дослідженні у здорових добровольців, яким давали пероральну дозу азитроміцину 500 мг/день упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення $C_{\max}$ та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо одночасне застосування цих препаратів є необхідним, слід контролювати рівні циклоспорину і відповідним чином коригувати дозу.

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

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

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

Метилпреднізолон. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин суттєво не впливав на фармакокінетику метилпреднізолону.

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

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

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

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

Терфенадин. У фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. У деяких випадках не можна виключити можливість такої взаємодії повністю; однак немає спеціальних даних про наявність такої взаємодії.

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

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

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

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках - з летальним наслідком), дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність 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.

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

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибіотиками, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

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

C. difficile продукує токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялося, CDAD може мати місце протягом двох місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

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

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*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 вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд і терфенадин, нейрорептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції у ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину. Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати у комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

Інше.

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

Азитроміцин у вигляді порошку для оральної суспензії містить сахарозу. Пацієнтам, які мають рідкісні спадкові проблеми, пов'язані з непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Препарат містить натрію фосфат (24,25 мг в 1 мл суспензії). Це слід враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає адекватних даних про застосування азитроміцину вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин тератогенного шкідливого впливу азитроміцину на плід не відзначено, однак препарат проникав крізь плаценту. Безпеку застосування азитроміцину

під час вагітності не підтверджено. Тому азитроміцин призначають у період вагітності тільки тоді, коли користь перевищує ризик.

Період годування груддю

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводилося.

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.

Докази того, що азитроміцин може погіршувати здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, відсутні, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій, таких як делірій, галюцинації, запаморочення, сонливість, непритомність, судоми, які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Азимед® порошок для оральної суспензії застосовувати 1 раз на добу, принаймні за 1 годину до або через 2 години після їди.

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

Упаковка містить шприц для дозування і ложечку. Лікар порадить застосовувати ложечку або шприц. Ложечка має розмітки 2,5 мл та 5 мл. Шприц має мінімальну одиницю – 0,1 мл.

Діти

При інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) добова доза азитроміцину становить 10 мг/кг маси тіла, що відповідає 0,25 мл/кг маси тіла готової суспензії. Тривалість лікування становить 3 дні.

Залежно від маси тіла дитини рекомендована така схема дозування суспензії Азимед®:

Маса тіла (кг)	Добова доза суспензії (мл)	Кратність прийому	Вміст азитроміцину в добовій дозі суспензії
15-24	5	1 раз/добу	200 мг
25-34	7,5		300 мг
35-44	10		400 мг
≥ 45	12,5		500 мг

Приготування і використання суспензії

У флакон, який містить порошок, необхідно додати дистильовану або прокип'ячену та охолоджену воду.

1. Кришку флакона натиснути донизу і повернути проти руху годинникової стрілки.
2. З чистого посуду за допомогою шприца для дозування відміряти відповідну кількість води та додати у флакон із порошком:

Флакон із порошком для приготування 15 мл оральної суспензії 200 мг/5 мл: до вмісту флакона додати 8,3 мл води. Вміст флакона ретельно збовтати до отримання однорідної суспензії. Об'єм отриманої суспензії становить приблизно 20 мл*.

Флакон з порошком для приготування 30 мл оральної суспензії 200 мг/5 мл: до вмісту флакона додати 14,5 мл води. Вміст флакона ретельно збовтати до отримання однорідної суспензії. Об'єм отриманої суспензії становить приблизно 35 мл*.

* Після розчинення порошку флакон буде містити додаткові 5 мл суспензії (для компенсації можливих втрат суспензії при застосуванні).

3. Занурити шприц у суспензію і, витягаючи поршень догори, відміряти необхідну кількість суспензії.
4. Якщо у шприці є пухирці повітря, слід повернути препарат у флакон і повторити процедуру 3.
5. Розташувати дитину як для годування.
6. Край шприца покласти у рот дитині і поволі витіснити вміст.
7. Дати дитині можливість поступово проковтнути всю кількість.
8. Після приймання препарату дати дитині випити трохи чаю або соку, щоб змити і проковтнути залишки суспензії у ротовій порожнині.
9. Використаний шприц розібрати, промити проточною водою, висушити і зберігати у сухому і чистому місці разом із препаратом.
10. Після того як дитина прийняла останню дозу препарату, шприц і флакон слід утилізувати.

При *мігруючій еритемі* тривалість лікування становить 5 днів. У 1-й день слід прийняти

20 мг/кг маси тіла азитроміцину, що відповідає 0,5 мл/кг готової суспензії. З 2-го по 5-й день приймати по 10 мг/кг маси тіла, що відповідає 0,25 мл/кг готової суспензії.

Загальна курсова доза становить 60 мг/кг.

Дні лікування	1	2	3	4	5
Добова доза (мл/кг)	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25

Було показано, що азитроміцин ефективний при лікуванні стрептококового фарингіту у дітей у вигляді одноразової дози в 10 мг/кг або 20 мг/кг протягом 3 днів. При порівнянні цих двох доз у клінічних дослідженнях була виявлена подібна клінічна ефективність, хоча бактеріальна ерадикація була більш значною при добовій дозі в 20 мг/кг. Однак зазвичай препаратом вибору у профілактиці фарингіту, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, та ревматичного поліартриту, який виникає як вторинне захворювання, є пеніцилін.

Дорослі

При інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг: по 500 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 3 дні.

При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 3 г: у 1-й день слід прийняти 1 г, потім по 500 мг 1 раз на добу з 2-го по 5-й день. Тривалість лікування становить 5 днів.

Пацієнти літнього віку.

Для людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

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

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. Досліджень, пов'язаних із лікуванням таких пацієнтів із застосуванням азитроміцину, не проводили.

Діти.

Застосовувати дітям з масою тіла більше 15 кг. Дітям з масою тіла менше 15 кг рекомендується

призначати Азимед[®], 100 мг/5 мл.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху. У разі передозування, при необхідності рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримуючих лікувальних заходів.

Побічні реакції.

У нижченаведеній таблиці відповідно до класу систем та органів та частоти виникнення вказано побічні реакції, визначені у клінічних дослідженнях і в період постмаркетингового спостереження, які спостерігалися при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину. Побічні реакції, зареєстровані в період постмаркетингового спостереження, виділені курсивом. Групи за частотою проявів визначали за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначено у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Клас систем та органів <i>Інфекції та інвазії</i>	Небажана реакція Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт <i>Псевдомембранозний коліт</i>	Частота Нечасто Частота невідома
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія <i>Тромбоцитопенія, гемолітична анемія</i>	Нечасто Частота невідома
<i>З боку імунної системи</i>	Ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості	Нечасто Частота невідома
<i>З боку обміну речовин</i> <i>З боку психіки</i>	<i>Анафілактична реакція</i> Анорексія Нервозність, безсоння Ажитація	Частота невідома Нечасто Нечасто Рідко
<i>З боку нервової системи</i>	<i>Агресивність, тривога, делірій, галюцинації</i> Головний біль Запаморочення, сонливість, дисгевзія, парестезія <i>Непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, агеvзія, паросмія, міастенія гравіс</i>	Частота невідома Часто Нечасто Частота невідома
<i>З боку органів зору</i>	Порушення зору	Нечасто

З боку органів слуху	Розлади з боку органів слуху, вертиго	Нечасто
З боку серця	Порушення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах	Частота невідома
	Пальпітація	Нечасто
	<i>Тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження інтервалу QT на ЕКГ</i>	Частота невідома
З боку судин	Припливи	Нечасто
		Частота невідома
З боку респіраторної системи	Артеріальна гіпотензія	Нечасто
	Диспное, носова кровотеча	
З боку травного тракту	Діарея	Дуже часто
	Блювання, біль у животі, нудота	Часто
	Запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини	Нечасто
		Частота невідома
З боку гепатобіліарної системи	Панкреатит, зміна кольору язика	Рідко
	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця	
	<i>Печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит</i>	Частота невідома
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	Нечасто
	Фоточутливість, <i>гострий генералізований екзантематозний пустульоз</i>	Рідко
	<i>Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами</i>	Частота невідома
З боку скелетно-м'язової системи	Остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї	Нечасто
	Артралгія	Частота невідома
З боку сечовидільної системи	Дизурія, біль у нирках	Нечасто
	<i>Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит</i>	Частота невідома
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Маткова кровотеча, тестикулярні порушення	Нечасто
Загальні порушення та місцеві реакції	Набряк, астенія, нездужання, втома, набряк обличчя, біль у грудях, гіпертермія, біль, периферичний набряк	Нечасто

Лабораторні показники	Знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	Часто
	Підвищений рівень аспаратамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубину в крові, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію	Нечасто
Ураження та отруєння	Ускладнення після процедури	Нечасто

Інформація про небажані реакції, можливо пов'язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*, базується на даних клінічних досліджень 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.

Побічні реакції, можливо пов'язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*

Клас систем та органів	Побічна реакція	Частота
З боку обміну речовин	Анорексія	Часто
З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія	Часто
	Гіпестезія	Нечасто
З боку органів зору	Порушення зору	Часто
З боку органів слуху	Глухота	Часто
	Порушення слуху, дзвін у вухах	Нечасто
З боку серця	Пальпітація	Нечасто
З боку травного тракту	Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення	Дуже часто
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит	Нечасто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж	Часто
	Синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість	Нечасто
З боку скелетно-м'язової системи	Артралгія	Часто
Загальні порушення та місцеві реакції	Підвищена втомлюваність	Часто

Термін придатності.

2 роки.

Термін придатності суспензії – 10 днів.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Приготовану суспензію зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 600 мг азитроміцину у флаконі для приготування 15 мл оральної суспензії або по 1200 мг азитроміцину у флаконі для приготування 30 мл оральної суспензії. По 1 флакону разом з калібрувальним шприцом та мірною ложечкою у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду.

Приказ Министерства
здравоохранения Украины
14.07.2017 №798
Регистрационное удостоверение
№ UA/7234/03/01
ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
_____ №

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИМЕД®

(AZIMED®)

Состав:

действующее вещество: азитромицин;

5 мл суспензии содержит азитромицина дигидрата в пересчете на азитромицин 200 мг;

вспомогательные вещества: сахароза, натрия фосфат, гидроксипропилцеллюлоза, ксантановая камедь, кремния диоксид коллоидный безводный, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваниль.

Лекарственная форма. Порошок для оральной суспензии.

Основные физико-химические свойства: порошок от белого до желтовато-белого цвета с характерным запахом банана, ванили и вишни.

Восстановленная суспензия представляет собой однородную суспензию от белого до светло-желтого цвета с характерным запахом банана, ванили и вишни.

Фармакотерапевтическая группа.

Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Азитромицин.

Код АТХ J01F A10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин является макролидным антибиотиком, который относится к группе азалидов. Молекула образуется в результате введения атома азота в лактоновое кольцо эритромицина А. Механизм действия азитромицина заключается в подавлении синтеза бактериального белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом и угнетения транслокации пептидов.

Механизм резистентности.

Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности необходима особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно

обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, когда эффективность препарата при лечении по крайней мере некоторых типов инфекций сомнительна.

Спектр антимикробного действия азитромицина

Обычно чувствительные виды
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллин-чувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллин-чувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i>
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>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Другие микроорганизмы
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Виды для которых приобретённая резистентность может быть проблемой
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i> с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллин-резистентный
Врожденнорезистентные организмы
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, MRSE*
Анаэробные бактерии
Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Фармакокинетика.

Биодоступность после перорального приема составляет примерно 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2-3 часа после приема препарата.

При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. В фармакокинетических исследованиях было показано, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в

50 раз), чем в плазме крови, что свидетельствует о сильном связывании препарата с тканями.

Связывание с белками плазмы крови варьирует в зависимости от плазменных концентраций и составляет от 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл в сыворотке крови. Объем распределения в равновесном состоянии (VV_{ss}) составил 31,1 л/кг.

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

Примерно 12 % дозы азитромицина выделяется неизменной с мочой в течение следующих трех дней. Особенно высокие концентрации неизмененного азитромицина были обнаружены в желчи человека. Также в желчи были обнаружены десять метаболитов, которые образовывались 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, негоспитальная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы;

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину или к какому-либо другому макролидному или кетолидному антибиотику, или к какому-либо другому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

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

Цетиризин. У здоровых добровольцев при одновременном применении азитромицина в течение 5 дней с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не наблюдались явления фармакокинетического взаимодействия или существенного изменения интервала QT.

Диданозин. При одновременном применении суточных доз 1200 мг азитромицина с 400 мг диданозина в сутки в шести ВИЧ-положительных добровольцев не было выявлено влияния на фармакокинетику диданозина в равновесном состоянии по сравнению с плацебо.

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

Зидовудин. Однократные дозы 1000 мг и многократные дозы 1200 мг или 600 мг азитромицина имели незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выделение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах в периферическом кровообращении. Клиническая значимость этих данных неясна, но может быть полезной для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома Р450. Считается, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия, характерного для эритромицина и других макролидов. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию печеночного цитохрома Р450 через цитохром-метаболитный комплекс.

Спорынья. Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное введение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и следующих препаратов, метаболизм которых в значительной степени происходит с участием цитохрома Р450.

Аторвастатин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования НМГ СоА-редуктазы). Однако в постмаркетинговый период были зарегистрированы случаи рабдомиолиза у пациентов, применявших азитромицин со статинами.

Карбамазепин. В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значимого влияния на плазменные уровни карбамазепина или на его активные метаболиты.

Циметидин. В фармакокинетическом исследовании влияния однократной дозы циметидина, принятой за 2 часа до приема азитромицина, никаких изменений фармакокинетики азитромицина не наблюдалось.

Пероральные антикоагулянты типа кумарина. В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял антикоагулянтного эффекта 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 не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга

протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты типа кумарина.

Циклоспорин. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев, которым давали перорально дозу азитромицина 500 мг/день в течение 3 дней, а затем однократную дозу циклоспорина 10 мг/кг, было продемонстрировано значительное повышение $C_{\max}$ и AUC_{0-5} циклоспорина. Поэтому следует проявлять осторожность при одновременном применении этих препаратов. Если одновременное применение этих препаратов необходимо, следует контролировать уровень циклоспорина и соответствующим образом корректировать дозу.

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

Флуконазол. Одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не приводит к изменению фармакокинетики однократной дозы флуконазола 800 мг. Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако наблюдалось клинически не значимое снижение $C_{\max}$ (18 %) азитромицина.

Индинавир. Одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не вызывает статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который назначают в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Метилпреднизолон. В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин существенно не влиял на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам. У здоровых добровольцев одновременное применение азитромицина 500 мг в сутки в течение 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама, который применялся однократно в дозе 15 мг.

Нелфинавир. Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесных концентрациях (750 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных явлений не наблюдалось, соответственно, нет необходимости в коррекции дозы.

Рифабутин. Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрации этих препаратов в сыворотке крови. Нейтропения наблюдалась у субъектов, которые принимали одновременно азитромицин и рифабутин. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом с азитромицином не была установлена.

Силденафил. В здоровых добровольцев мужского пола не было получено доказательства влияния азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) на значение AUC и $C_{\max}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин. В фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях нельзя исключить возможность такого взаимодействия полностью; однако нет данных о наличии такого взаимодействия.

Теofilлин. Отсутствуют данные о клинически существенном фармакокинетическом

взаимодействии при одновременном применении азитромицина и теофиллина здоровыми добровольцами.

Триазолам. Одновременное применение здоровыми добровольцами азитромицина 500 мг в первый день и 250 мг во второй день с 0,125 мг триазолама существенно не влияло на все фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с применением триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола двойной концентрации (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7-е сутки не проявляли существенного влияния на максимальные концентрации, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Значение концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали таким, которые наблюдались в других исследованиях.

Особенности применения.

Аллергические реакции. Как и в случае с эритромицином и другими макролидными антибиотиками, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в единичных случаях – с летальным исходом), дерматологические реакции, в том числе острый генерализованный экзантематозный пустулез. Некоторые из этих реакций, обусловленные азитромицином, вызывали рецидивирующие симптомы и требовали более длительного наблюдения и лечения.

Нарушение функции печени. Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, следует осторожно назначать азитромицин пациентам с серьезными заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, который вызывает опасную для жизни печеночную недостаточность при приеме азитромицина. Возможно, некоторые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли другие гепатотоксичные лекарственные средства.

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

В случае выявления нарушения функции печени применение азитромицина следует прекратить.

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

Суперинфекции. Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется проводить наблюдения по признакам суперинфекции, вызванной нечувствительными

организмами, включая грибы.

При приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин, сообщалось о *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (CDAD), серьезность которой варьировала от слабо выраженной диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору в толстой кишке, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile производит токсины А и В, которые способствуют развитию CDAD. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и требовать проведения колэктомии. Необходимо рассмотреть возможность развития CDAD у всех пациентов с диареей, вызванной применением антибиотиков. Нужно тщательное ведение истории болезни, поскольку, как сообщалось, CDAD может иметь место в течение двух месяцев после приема антибактериальных препаратов.

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

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, которые повышали риск развития сердечной аритмии и трепетание-мерцание желудочков (*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 зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- которые сейчас проходят лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал QT, например антиаритмические препараты классов IA (хинидин 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 гипомagneмии;
- 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 при лечении стрептококковой инфекции в ротоглотке, по профилактике ревматической атаки нет никаких данных, которые демонстрируют эффективность азитромицина. Антимикробный препарат с анаэробной активностью необходимо принимать в сочетании с азитромицином, если предполагается, что анаэробные микроорганизмы вызывают развитие инфекции.

Другое.

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у

детей не установлены.

Азитромицин в виде порошка для оральной суспензии содержит сахарозу. Пациентам, имеющим редкие наследственные проблемы, связанные с непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или недостаточностью сахаразы-изомальтазы, не следует применять этот препарат.

Препарат содержит натрия фосфат (24,25 мг в 1 мл суспензии). Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, которые применяют натрий-контролируемую диету.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

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

Период кормления 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 проводили.

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.

Доказательства о том, что азитромицин может ухудшать способность управлять автотранспортом или работу с другими механизмами, отсутствуют, но следует учитывать возможность развития побочных реакций, таких как делирий, галлюцинации, головокружение, сонливость, обморок, судороги, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Азимед® порошок для оральной суспензии применять 1 раз в сутки, по крайней мере, за час до или через 2 часа после еды.

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно ранее, а следующие – с интервалами в 24 часа.

Упаковка содержит шприц для дозирования и ложечку. Врач посоветует применять ложечку или шприц. Ложечка имеет разметки 2,5 мл и 5 мл. Шприц имеет минимальную единицу – 0,1 мл.

Дети

При инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, кожи и мягких тканей (кроме хронической мигрирующей эритемы) суточная доза азитромицина составляет 10 мг/кг массы тела, что соответствует 0,25 мл/кг массы тела готовой суспензии. Продолжительность лечения составляет 3 дня.

В зависимости от массы тела ребенка рекомендуется такая схема дозирования суспензии Азимед®:

Масса тела (кг)	Суточная доза суспензии (мл)	Кратность приема	Содержание азитромицина в суточной дозе суспензии
15-24	5	1 раз/сутки	200 мг
25-34	7,5		300 мг
35-44	10		400 мг
≥ 45	12,5		500 мг

Приготовление и использование суспензии

Во флакон, содержащий порошок, необходимо добавить дистиллированную или прокипяченную и охлажденную воду.

1. Крышку флакона нажать вниз и повернуть против движения часовой стрелки.
2. Из чистой посуды с помощью шприца для дозирования отмерить соответствующее количество воды и добавить во флакон с порошком:

Флакон с порошком для приготовления 15 мл оральной суспензии 200 мг/5 мл: к содержимому флакона добавить 8,3 мл воды. Содержимое флакона тщательно взболтать до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составляет около 20 мл*.

Флакон с порошком для приготовления 30 мл оральной суспензии 200 мг/5 мл: к содержимому флакона добавить 14,5 мл воды. Содержимое флакона тщательно взболтать до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составляет около 35 мл*.

* После растворения порошка флакон будет содержать дополнительные 5 мл суспензии (для компенсации возможных потерь суспензии при применении).

3. Погрузить шприц в суспензию и, вытягивая поршень кверху, отмерить необходимое количество суспензии.
4. Если в шприце есть пузырьки воздуха, следует вернуть препарат во флакон и повторить процедуру 3.
5. Расположить ребенка как для кормления.
6. Край шприца положить в рот ребенку и медленно вытеснять содержимое.
7. Дать ребенку возможность постепенно проглотить все количество.
8. После приема препарата дать ребенку выпить немного чая или сока, чтобы смыть и проглотить остатки суспензии в ротовой полости.
9. Использованный шприц разобрать, промыть проточной водой, высушить и хранить в сухом и чистом месте вместе с препаратом.
10. После того как ребенок принял последнюю дозу препарата, шприц и флакон следует утилизировать.

При *мигрирующей эритеме* продолжительность лечения составляет 5 дней. В 1-й день следует принять 20 мг/кг массы тела азитромицина, что соответствует 0,5 мл/кг готовой суспензии. С 2-го по 5-й день принимать по 10 мг/кг массы тела, что соответствует 0,25 мл/кг готовой суспензии.

Общая курсовая доза составляет 60 мг/кг.

Дни лечения	1	2	3	4	5
Суточная доза (мл/кг)	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25

Было показано, что азитромицин эффективен при лечении стрептококкового фарингита у детей в виде однократной дозы в 10 мг/кг или 20 мг/кг в течение 3 дней. При сравнении этих двух доз в клинических исследованиях была выявлена подобная клиническая эффективность, хотя бактериальная эрадикация была более значительной при суточной дозе в 20 мг/кг. Однако обычно препаратом выбора в профилактике фарингита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, и ревматического полиартрита, который возникает как вторичное заболевание, является пенициллин.

Взрослые

При *инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, кожи и мягких тканей* (кроме хронической мигрирующей эритемы) суммарная доза азитромицина составляет 1500 мг: по 500 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 3 дня.

При *мигрирующей эритеме* суммарная доза азитромицина составляет 3 г: в 1-й день следует принять 1 г, затем по 500 мг 1 раз в сутки со 2-го по 5-й день. Продолжительность лечения составляет 5 дней.

Пациенты пожилого возраста.

Для людей пожилого возраста нет необходимости изменять дозировку.

Поскольку пациенты пожилого возраста могут входить в группы риска в отношении нарушений проводимости сердца, рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии *torsade de pointes*.

Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов с незначительными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) можно использовать то же самое дозирование, что и у пациентов с нормальной функцией почек. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени.

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с тяжелым нарушением функции печени. Исследований, связанных с лечением таких пациентов с применением азитромицина, не проводили.

Дети.

Применять детям с массой тела более 15 кг. Детям с массой тела меньше 15 кг рекомендуется назначать Азимед[®], 100 мг/5 мл.

Передозировка.

Опыт клинического применения азитромицина свидетельствует о том, что побочные эффекты, которые развиваются при приеме более высоких, чем рекомендовано, доз препарата, подобны наблюдаемым при применении обычных терапевтических доз, а именно: они могут включать диарею, тошноту, рвоту, оборотную потерю слуха. В случае передозировки, при необходимости рекомендуется прием активированного угля и проведение общих симптоматических и поддерживающих лечебных мероприятий.

Побочные реакции.

В нижеприведенной таблице в соответствии с классом систем и органов и частотой возникновения указано побочные реакции, определенные в клинических исследованиях и в период постмаркетингового наблюдения, наблюдавшиеся при применении всех лекарственных форм азитромицина. Побочные реакции, зарегистрированные в период постмаркетингового наблюдения, выделены курсивом. Группы по частоте проявлений определяли по следующей шкале: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным). В пределах каждой группы по частоте проявлений нежелательные явления указано в порядке уменьшения их тяжести.

Класс систем и органов <i>Инфекции и инвазии</i>	Нежелательная реакция Кандидоз, оральная кандидоз, влагалищные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушение функции дыхания, ринит <i>Псевдомембранозный колит</i>	Частота Нечасто Частота неизвестна
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия <i>Тромбоцитопения, гемолитическая анемия</i>	Нечасто Частота неизвестна
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Ангioneвротический отек, реакции гиперчувствительности	Нечасто
<i>Со стороны обмена веществ</i>	<i>Анафилактическая реакция</i> Анорексия	Частота неизвестна Нечасто
<i>Со стороны психики</i>	Нервозность, бессонница Ажитация	Нечасто Редко Частота
<i>Со стороны нервной системы</i>	<i>Агрессивность, тревога, делирий, галлюцинации</i> Головная боль Головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия <i>Обморок, судороги, гипестезия, психомоторная повышенная активность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения гравис</i>	неизвестна Часто Нечасто Частота неизвестна
<i>Со стороны органов зрения</i>	Нарушение зрения	Нечасто
<i>Со стороны органов слуха</i>	Нарушения со стороны органов слуха, вертиго Нарушение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах	Нечасто Частота неизвестна
<i>Со стороны сердца</i>	Пальпитация <i>Трепетание-мерцание желудочков (torsade de pointes), аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT-интервала на ЭКГ</i>	Нечасто Частота неизвестна
<i>Со стороны сосудов</i>	Приливы	Нечасто
<i>Со стороны респираторной системы</i>	<i>Артериальная гипотензия</i> Одышка, носовое кровотечение	Частота неизвестна Нечасто
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	Диарея Рвота, боль в животе, тошнота Запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны <i>Панкреатит, изменение цвета языка</i>	Очень часто Часто Нечасто Частота неизвестна

Со стороны гепатобилиарной системы	Нарушение функции печени, холестатическая желтуха <i>Печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), фульминантный гепатит, некротический гепатит</i>	Редко Частота неизвестна
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз Фоточувствительность, <i>острый генерализованный экзантематозный пустулез</i> Синдром Стивенса-Джонсона, <i>токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами</i>	Нечасто Редко Частота неизвестна
Со стороны костно-мышечной системы	Остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шеи Артралгия	Нечасто Частота неизвестна
Со стороны мочевыделительной системы	Дизурия, боль в почках <i>Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит</i>	Нечасто Частота неизвестна
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Маточное кровотечение, тестикулярные нарушения	Нечасто
Общие нарушения и местные реакции	Отек, астения, недомогание, усталость, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, периферические отеки	Нечасто
Лабораторные показатели	Пониженное количество лимфоцитов, повышенное количество эозинофилов, снижен уровень бикарбоната крови, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень билирубина в крови, повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень креатинина в крови, изменения показателей калия в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня хлорида, повышение уровня глюкозы, повышение уровня тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, повышение уровня бикарбоната, отклонение уровня натрия	Часто Нечасто
Поражения и отравления	Осложнения после процедуры	Нечасто

Информация о побочных реакциях, возможно связанных с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*, базируется на данных клинических исследований 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.

Побочные реакции, возможно связанные с профилактикой и лечением Mycobacterium Avium Complex

Класс систем и органов	Побочная реакция	Частота
<i>Со стороны обмена веществ</i>	Анорексия	Часто
<i>Со стороны нервной системы</i>	Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия	Часто
	Гипестезия	Нечасто
<i>Со стороны органов зрения</i>	Нарушение зрения	Часто
<i>Со стороны органов слуха</i>	Глухота	Часто
	Нарушение слуха, звон в ушах	Нечасто
<i>Со стороны сердца</i>	Пальпитация	Нечасто
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	Диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, частый жидкий стул	Очень часто
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	Гепатит	Нечасто
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Сыпь, зуд	Часто
	Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность	Нечасто
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Артралгия	Часто
<i>Общие нарушения и местные реакции</i>	Повышенная утомляемость	Часто

Срок годности.

2 года.

Срок годности суспензии – 10 дней.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Приготовленную суспензию хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 600 мг азитромицина во флаконе для приготовления 15 мл суспензии для орального применения или по 1200 мг азитромицина во флаконе для приготовления 30 мл суспензии для орального применения. По 1 флакону вместе с калибровочным шприцом и мерной ложечкой для дозирования в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.