

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### АЗИТРОМІЦИН-КР

(AZITHROMYCIN-KR)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* azithromycin;

1 капсула містить: азитроміцин (у перерахуванні на азитроміцину дигідрат) 250 мг (0,25 г) або 500 мг (0,5 г);

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

*оболонка капсули містить:* желатин, гліцерин, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), титану діоксид (Е 171), діамантовий блакитний (Е 133) – лише у Азитроміцин-КР 0,5 г, вода очищена.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

0,25 г – тверді желатинові капсули білого кольору;

0,5 г – тверді желатинові капсули синього кольору.

Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

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

Код АТХ J01F A10.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Азитроміцин є представником нової групи макролідних антибіотиків – азалідів. Має широкий

спектр антимікробної дії: активний щодо ряду як грампозитивних (стафілококів), так і грамнегативних (кишкова і гемофільна палички, шигели, сальмонели) мікроорганізмів, а також мікоплазм, легіонел, бактероїдів.

Порівняно з еритроміцином препарат більш ефективний щодо грамнегативних мікроорганізмів, більш стійкий у кислому середовищі шлунка, повільніше виділяється з організму, діє триваліший час і краще переноситься. Більшою мірою забезпечує бактерицидний ефект. Інгібує синтез білка рибосомами мікроорганізмів, пригнічуючи пептидтранслоказу на стадії трансляції. Є ефективним засобом при інфекціях, спричинених внутрішньоклітинними збудниками.

#### *Фармакокінетика.*

Азитроміцин стійкий у кислому середовищі, ліпофільний, швидко всмоктується з травного тракту. Після одноразового прийому препарату внутрішньо біодоступність становить близько 37 %. Зберігається у бактерицидних концентраціях у вогнищі інфекційного запалення протягом 5–7 днів після прийому останньої дози, що дозволяє використовувати короткі (3–5 днів) курси лікування. Не зв'язується з ферментами комплексу цитохрому P450. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) (0,4 мг/л) досягається через 2–3 години при прийомі внутрішньо 500 мг препарату. Легко проходить крізь гістогематичні бар'єри та мембрани клітин. Концентрація препарату у тканинах в 10–15 разів вища, ніж у плазмі крові, а у вогнищі інфекції – на 24–34 % вища, ніж у здорових тканинах, і корелює зі ступенем запального процесу. Незважаючи на високу концентрацію у фагоцитах, азитроміцин суттєво не впливає на їхню функцію. Вживання їжі змінює його фармакокінетику. Близько 35 % препарату метаболізується у печінці. Виводиться із плазми крові за 2 етапи: період напіввиведення становить 14–24 години (в інтервалі 8–24 години після прийому препарату) та 41 годину (в інтервалі 24–72 години). З організму виводиться у незміненому вигляді з жовчю (близько 60 %) і сечею (близько 5 %).

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

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

##### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, а також до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними

ріжків.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими лікарськими засобами, які можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Хоча за наявними даними азитроміцин не пригнічує ензим CYP3A4, слід проявляти обережність при призначенні препарату пацієнтам, які приймають хінідин, циклоспорин, цизаприд, астемізол, терфенадин, алкалоїди ріжків, пімозид або інші лікарські засоби з вузьким терапевтичним індексом, що переважним чином метаболізуються ензимом CYP3A4.

Фармацевтично несумісний з гепарином.

При одночасному застосуванні з тетрациклінами або хлорамфеніколом відзначається синергізм антибактеріальної дії. Одночасне застосування з лінкозамидами знижує ефективність азитроміцину.

Азитроміцин подовжує період напіввиведення карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, гексобарбіталу, фенітоїну, дизопрамід, бромокриптину, пероральних гіпоглікемічних засобів.

Макролідні антибіотики можуть посилити ефект ерготаміну.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшилися 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 спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії або суттєві зміни інтервалу QT.

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

Дигоксин. Зафіксовано, 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 супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину 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, у 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 індукції або інактивації печінкового цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Алкалоїди ріжків. Одночасне застосування алкалоїдів ріжків та макролідних антибіотиків прискорює розвиток ерготизму. Дані про взаємодію між алкалоїдами ріжків та азитроміцином відсутні. Однак, оскільки існує ризик розвитку ерготизму, не слід одночасно призначати азитроміцин і похідні алкалоїдів ріжків.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і наступних 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, які 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 одноразової 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 за участю здорових добровольців, які отримували перорально дозу азитроміцину 500 мг/добу упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення  $C_{max}$  та  $AUC_{0-5}$  циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо одночасне застосування цих препаратів необхідне, 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.

*Індиनावір.* Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє

статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймають у дозі 800 мг три рази на добу протягом 5 днів.

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

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

*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 регулюванні дози.

*Рифабутин.* Одночасне застосування азитроміцину та 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 з азитроміцином 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. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати у комбінації з терфенадином.

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

*Тріазолам.* Одночасне застосування здоровими добровольцями азитроміцину 500 мг у 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  $C_{\max}$ , загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

*Доксорубіцин.* Клінічні дослідження взаємодії між лікарськими засобами для азитроміцину і доксорубіцину не проводилися. Клінічна значущість цих доклінічних досліджень невідома.

*Цизаприд.* Цизаприд метаболізується у печінці ензимом CYP3A4. Оскільки макроліди пригнічують цей ензим, одночасне застосування цизаприду може призвести до пролонгації інтервалу QT, шлуночкової аритмії та двонаправленої шлуночкової тахікардії.

*Астемізол, алфентаніл.* Дані щодо взаємодії з астемізолом і алфентанілом відсутні. Слід виявляти обережність у випадку одночасного застосування азитроміцину та цих препаратів з огляду на підсилення дії останніх під час одночасного застосування з макролідним

антибіотиком еритроміцином.

### **Особливості застосування.**

З обережністю застосовувати при порушеннях функцій печінки, нирок, серцевій недостатності. Після відміни лікування реакції гіперчутливості у деяких випадках можуть зберігатися, що потребує специфічної терапії під наглядом лікаря.

Необхідна обережність при прийомі препарату хворим із тяжкими порушеннями функції нирок та печінки, з клінічно вираженою брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою формою серцевої недостатності.

*Алергічні реакції.* Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомляли 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 тривалого спостереження та лікування.

*Стрептококові інфекції.* Пеніцилін є препаратом першого вибору у лікуванні фарингіту/тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*, а також у профілактиці гострого ревматичного поліартриту. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептокової інфекції у ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці ревматичної атаки.

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

*Порушення функції печінки.* Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Зафіксовано випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функції 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 порушень функції печінки застосування препарату слід припинити.

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

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

*Діарея.* При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомляли про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювалась

від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору в товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

*C. difficile* продукують токсини А і В, які спричиняють розвиток CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібне ретельне ведення історії хвороби, оскільки, CDAD може мати місце впродовж 2 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.

**Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT.** 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, у тому числі азитроміцином.

Оскільки стани, які супроводжуються підвищеним ризиком шлуночкових аритмій (включаючи *torsade de pointes*), можуть призвести до зупинки серця, азитроміцин слід призначати з обережністю пацієнтам з існуючими проаритмічними станами (особливо жінкам і пацієнтам літнього віку), зокрема 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 класу IA (хінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цизаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;

- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;

- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Препарат містить лактози моногідрат. При застосуванні у рекомендованих дозах із добовою дозою до організму надходить до 8,7 мг лактози. З обережністю слід застосовувати хворим із недостатністю лактози, галактоземією або синдромом порушення всмоктування глюкози/галактози. Для осіб літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

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

*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 під час вагітності, тільки якщо користь перевищує ризик.

#### Період годування груддю.

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

#### Фертильність.

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

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

Дані про вплив азитроміцину на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами відсутні. Необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості і дезорієнтація.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Азитроміцин застосовувати 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину. Капсули необхідно ковтати цілком.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку, і діти з масою тіла понад 45 кг.

При інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми): 500 мг (2 капсули по 250 мг або 1 капсула по 500 мг за 1 прийом) на добу протягом 3 днів.

При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 3 г: 1 раз на добу протягом 5 днів, 1-й день – 1 г (4 капсули по 250 мг або 2 капсули по 500 мг), потім по 500 мг (2 капсули по 250 мг або 1 капсула по 500 мг) з 2-го по 5-й день.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом: 1 г одноразово (4 капсули по 250 мг або 2 капсули по 500 мг).

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

У людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень електричної провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у

зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

#### Пацієнти з порушеннями функції нирок.

У пацієнтів із незначними порушеннями функції 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 тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

#### Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Досліджень, пов'язаних із лікуванням таких пацієнтів, які застосовують азитроміцин, не проводилося.

#### Діти.

Дітям з масою тіла менше 45 кг не рекомендується призначати азитроміцин у вигляді капсул.

#### ***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. 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 приведені побічні реакції, визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження, при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до системно-органного класу та частотності. Небажані реакції, зареєстровані у період постмаркетингового спостереження, виділені *курсивом*. Групи за частотою проявів визначали за допомогою такої шкали: 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 зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

*Небажані реакції можливо або ймовірно пов'язані з азитроміцином на основі даних, отриманих у процесі клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження*

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Системно-органный клас<br>Інфекції та інвазії | Небажана реакція<br>Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт<br>Псевдомембранозний коліт                                                                                           | Частота<br>нечасто<br><br>частота<br>невідомо                           |
| З боку системи крові і<br>лімфатичної системи | Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія<br>Тромбоцитопенія, гемолітична анемія, зменшення кількості лімфоцитів                                                                                                                                                                                             | нечасто<br>частота<br>невідомо                                          |
| З боку імунної системи                        | Ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості                                                                                                                                                                                                                                                  | нечасто                                                                 |
| З боку обміну речовин<br>З боку психіки       | Анафілактична реакція<br>Анорексія<br>Нервозність, безсоння<br>Ажитація<br>Агресивність, неспокій, делірій, галюцинації, тривожність, збудженість, психомоторна гіперактивність, деперсоналізація, а у хворих літнього віку – марення.                                                                  | частота<br>невідомо<br>часто<br>нечасто<br>рідко<br>частота<br>невідомо |
| З боку нервової системи                       | Головний біль<br>Запаморочення, сонливість, дисгевзія, парестезія<br>Непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, агеvзія, паросмія, міастенія гравіс, синкопе (втрата свідомості), слабкість                                                                         | часто<br>нечасто<br><br>частота<br>невідомо                             |
| З боку органів зору<br>З боку органів слуху   | Зорові розлади<br>Порушення слуху, вертиго<br>Погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах                                                                                                                                                                                                  | нечасто<br>нечасто<br>частота<br>невідомо                               |
| З боку серця                                  | Пальпітація<br>Тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, біль у грудях, артеріальну гіпертензію, подовження інтервалу PQ на ЕКГ (AV-блокада), сильне серцебиття, пароксизмальну шлуночкову тахікардію типа пірует | нечасто<br>частота<br>невідомо                                          |
| З боку судин                                  | Припливи                                                                                                                                                                                                                                                                                                | нечасто<br>частота                                                      |
| З боку респіраторної системи                  | Артеріальна гіпотензія<br>Диспное, носова кровотеча                                                                                                                                                                                                                                                     | невідомо<br>нечасто                                                     |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| З боку травного тракту                          | Діарея                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | дуже часто       |
|                                                 | Бльовання, біль у животі, нудота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | часто            |
| З боку гепатобіліарної системи                  | Запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | нечасто          |
|                                                 | Панкреатит, зміна кольору язика, рідкі випорожнення, порушення травлення, анорексія, печіння в ділянці ротової порожнини, спотворення смаку та відчуття запахів, запор, зміна кольору зубів, псевдомембранозний коліт                                                                                                                                                                                                                        | частота невідома |
|                                                 | Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | рідко            |
|                                                 | Печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит, відхилення від норми результатів печінкових проб (підвищення активності печінкових ферментів – АсАТ, АлАТ та білірубіну крові)                                                                                                                                                                                            | частота невідома |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини           | Висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | нечасто          |
|                                                 | Фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | рідко            |
|                                                 | Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами, гіперемія, світлочутливість                                                                                                                                                                                                                                                            | 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          |
|                                                 | Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, підвищення залишкового азоту сечовини та креатиніну в крові                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | частота невідома |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз | Маткова кровотеча, тестикулярні порушення, вагініт                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 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 аспартатамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубіну 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          |

Крім цього, у дітей можливе виникнення гіперкінезії, нервозності, безсоння, кон'юнктивіту, збудження. Змінені показники повертаються до норми через 2-3 тижні після припинення лікування.

Інформація про небажані реакції, які, 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 повідомляли при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії:

|                                       |                                                                                                  |            |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Системно-органный клас                | Небажана реакція                                                                                 | Частота    |
| З боку обміну речовин                 | Анорексія                                                                                        | часто      |
| З боку психіки                        | Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія                                              | часто      |
|                                       | Гіпестезія                                                                                       | нечасто    |
| З боку органів зору                   | Погіршення зору                                                                                  | часто      |
| З боку органів слуху                  | Глухота                                                                                          | часто      |
|                                       | Погіршення 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      |
|                                       | Астенія, нездужання                                                                              | нечасто    |

### **Термін придатності.**

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Фармацевтично несумісний з гепарином.

**Упаковка.**

0,25 г - по 6 капсул у блістері. По 1 блістеру у пачці з картону.

0,5 г - по 3 капсули у блістері. По 1 блістеру у пачці з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

61010, Україна, м. Харків, вул. Гордієнківська, 1.

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

## **АЗИТРОМИЦИН-КР**

### **(AZITHROMYCIN-KR)**

#### **Состав:**

*действующее вещество:* azithromycin;

1 капсула содержит: азитромицин (в пересчете на азитромицина дигидрат) 250 мг (0,25 г) или 500 мг (0,5 г);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

*оболочка капсулы содержит:* желатин, глицерин, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), титана диоксид (Е 171), бриллиантовый голубой (Е 133) – только в Азитромицин-КР 0,5 г, вода очищенная.

#### **Лекарственная форма.** Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:*

0,25 г – твердые желатиновые капсулы белого цвета;

0,5 г – твердые желатиновые капсулы синего цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

#### **Фармакотерапевтическая группа.**

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Азитромицин.

Код АТХ J01F A10.

#### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Азитромицин является представителем новой группы макролидных антибиотиков – азалидов. Имеет широкий спектр антимикробного действия: активный в отношении ряда как грамположительных (стафилококков), так и грамотрицательных (кишечная и гемофильная палочки, шигеллы, сальмонеллы) микроорганизмов, а также микоплазм, легионелл, бактероидов.

Сравнительно с эритромицином препарат более эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, более стойкий в кислой среде желудка, медленнее выделяется из организма, действует более длительное время и лучше переносится. В большей степени обеспечивает бактерицидный эффект. Ингибирует синтез белка рибосомами микроорганизмов, угнетая пептидтранслоказу на стадии трансляции. Является эффективным средством при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями.

#### *Фармакокинетика.*

Азитромицин устойчив в кислой среде, липофильный, быстро всасывается из пищеварительного тракта. После однократного приема препарата внутрь биодоступность составляет около 37 %. Сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге инфекционного воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволяет использовать короткие (3–5 дней) курсы лечения. Не связывается с ферментами комплекса цитохрома P450. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) (0,4 мг/л) достигается через 2–3 часа при приеме внутрь 500 мг препарата. Легко проходит через гистогематические барьеры и мембраны клеток. Концентрация препарата в тканях в 10–15 раз выше, чем в плазме крови, а в очаге инфекции – на 24–34 % выше, чем в здоровых тканях, и коррелирует со степенью воспалительного процесса. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин существенно не влияет на их функцию. Прием пищи изменяет его фармакокинетику. Около 35 % препарата метаболизируется в печени. Выводится из плазмы крови в 2 этапа: период полувыведения составляет 14–24 часа (в интервале 8–24 часа после приема препарата) и 41 час (в интервале 24–72 часа). Из организма выводится в неизменном виде с желчью (около 60 %) и мочой (около 5 %).

### **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;
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, к любому макролидному или кетолидному антибиотику, а также к любому другому компоненту препарата. Из-за теоретической возможности эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

## ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

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

Хотя по имеющимся данным азитромицин не угнетает энзим CYP3A4, следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам, которые принимают хинидин, циклоспорин, цизаприд, астемизол, терфенадин, алкалоиды спорыньи, пимозид или другие лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, которые преимущественно метаболизируются энзимом CYP3A4.

Фармацевтически несовместим с гепарином.

При одновременном применении с тетрациклинами или хлорамфениколом отмечается синергизм антибактериального действия. Одновременное применение с линкозамидами снижает эффективность азитромицина.

Азитромицин удлиняет период полувыведения карбамазепина, вальпроевой кислоты, гексобарбитала, феноитоина, дизопрамида, бромокриптина, пероральных гипогликемических средств.

Макролидные антибиотики могут усилить эффект эрготамина.

**Антациды.** При изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина в общем не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшились 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 существенные изменения интервала QT.

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

**Дигоксин.** Зафиксировано, что сопутствующее применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Следовательно, при сопутствующем применении азитромицина и дигоксина 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 не выяснена, но может быть полезной для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считается, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия, характерного для эритромицина и других макролидов. Азитромицин не вызывает индукции или инактивации печеночного цитохрома P450 через цитохром-метаболитный комплекс.

**Алкалоиды спорыньи.** Одновременное применение алкалоидов спорыньи и макролидных

антибиотиков ускоряет развитие эрготизма. Данные о взаимодействии между алкалоидами спорыньи и азитромицином отсутствуют. Однако, поскольку существует риск развития эрготизма, не следует одновременно назначать азитромицин и производные алкалоидов спорыньи.

Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и следующих препаратов, метаболизм которых в значительной степени происходит с участием цитохрома P450.

*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 HMG CoA-редуктазы). Однако в постмаркетинговый период были зарегистрированы случаи рабдомиолиза у пациентов, применявших азитромицин со статинами.

*Карбамазепин.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин не проявил значительного 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, на фармакокинетику азитромицина никаких изменений в фармакокинетике азитромицина не наблюдалось.

*Пероральные антикоагулянты типа кумарина.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не менял антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, назначенного 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, которые получают пероральные антикоагулянты типа кумарина.

*Циклоспорин.* В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, получавших перорально дозу азитромицина 500 мг/сутки в течение 3 дней, а затем однократную пероральную 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 уровни 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 какого-либо клинически существенного фармакокинетического взаимодействия.

*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 незначительное снижение  $C_{\max}$  (18 %) азитромицина.

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

*Метилпреднизолон.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин не обнаружил значительного влияния 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 как однократная доза 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 регулировании дозы.

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

*Силденафил.* У здоровых добровольцев мужского пола не было получено доказательств 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 специальных данных о наличии такого взаимодействия. Как и в случае с другими макролидными антибиотиками, азитромицин необходимо с осторожностью назначать в комбинации с терфенадином.

*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 имело существенного влияния на  $C_{\max}$ , общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Значения концентраций азитромицина в сыворотке крови соответствовали таковым, которые наблюдались в других исследованиях.

*Доксорубицин.* Клинические исследования взаимодействия между лекарственными средствами для азитромицина и доксорубицина не проводились. Клиническая значимость этих доклинических исследований неизвестна.

*Цизаприд.* Цизаприд метаболизируется в печени энзимом CYP3A4. Поскольку макролиды подавляют этот энзим, одновременное применение цизаприда может привести к пролонгации интервала QT, желудочковой аритмии и двунаправленной желудочковой тахикардии.

*Астемизол, алфентанил.* Данные по взаимодействию с астемизолом и алфентанилом отсутствуют. Следует проявлять осторожность в случае одновременного применения азитромицина и этих препаратов с учетом усиления действия последних при одновременном

применении с макролидным антибиотиком эритромицином.

### **Особенности применения.**

С осторожностью применять при нарушениях функций печени, почек, сердечной недостаточности. После отмены лечения реакции гиперчувствительности в некоторых случаях могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

Необходима осторожность при приеме препарата больным с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, с клинически выраженной брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой формой сердечной недостаточности.

*Аллергические реакции.* Как и в случае с эритромицином и другими макролидными антибиотиками, сообщали 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, вызванных азитромицином, вызывали рецидивирующие симптомы и требовали длительного наблюдения и лечения.

*Стрептококковые инфекции.* Пенициллин является препаратом первого выбора в лечении фарингита/тонзиллита, вызванных *Streptococcus pyogenes*, а также в профилактике острого ревматического полиартрита. Азитромицин в целом эффективен в лечении стрептококковой инфекции в ротоглотке, но нет никаких данных, которые демонстрируют эффективность азитромицина в профилактике ревматической атаки.

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

*Нарушения функции печени.* Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, следует осторожно назначать азитромицин пациентам с серьезными заболеваниями печени. Зафиксированы случаи фульминантного гепатита, который вызывает 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, которая быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией.

В случае выявления нарушений функции печени применение препарата следует прекратить. У пациентов, принимающих производные спорыньи, одновременное применение некоторых макролидных антибиотиков вызывает быстрое развитие эрготизма. Отсутствуют данные о возможности взаимодействия между спорыньей и азитромицином. Однако из-за теоретической возможности эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

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

*Диарея.* При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин, сообщали о *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (CDAD), серьезность которой

варьировалась 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* продуцируют токсины А и В, которые способствуют развитию CDAD. Штаммы *C. difficile*, которые гиперпродуцируют токсины, являются причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антибактериальной терапии и нуждаться в проведении колэктомии. Необходимо рассмотреть возможность развития CDAD у всех пациентов с диареей, вызванной применением антибиотиков. Требуется тщательное ведение истории болезни, поскольку, CDAD может иметь место в течение 2 месяцев после приема антибактериальных препаратов.

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

**Удлиненная сердечная реполяризация и интервал QT.** Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, которые повышали риск развития сердечной аритмии и трепетания-мерцания желудочков (*torsade de pointes*), наблюдались при лечении другими макролидными антибиотиками, в том числе азитромицином.

Поскольку состояния, сопровождающиеся повышенным риском желудочковых аритмий (включая *torsade de pointes*), могут привести к остановке сердца, азитромицин следует назначать с осторожностью пациентам с существующими проаритмическими состояниями (особенно женщинам и пациентам пожилого возраста), в частности 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 класса 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 гипомagneмией;

- с клинически релевантной брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Препарат содержит лактозы моногидрат. При применении в рекомендуемых дозах с суточной дозой в организм поступает до 8,7 мг лактозы. С осторожностью следует применять больным с недостаточностью лактозы, галактоземией или синдромом нарушения всасывания глюкозы/галактозы. Для лиц пожилого возраста нет необходимости изменять дозировку. Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у детей не установлены.

*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 подтверждена. Поэтому азитромицин назначают во

время беременности, только если польза превышает риск.

#### Период кормления грудью.

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

#### Фертильность.

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

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

Данные о влиянии азитромицина на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами отсутствуют. Необходимо учитывать возможность возникновения таких побочных реакций как головокружение, сонливость, спутанность сознания и дезориентация.

#### ***Способ применения и дозы.***

Азитромицин применять 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды, поскольку одновременный прием нарушает всасывание азитромицина. Капсулы необходимо глотать целиком.

Взрослые, включая пациентов пожилого возраста, и дети с массой тела больше 45 кг.

При инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, кожи и мягких тканей (кроме хронической мигрирующей эритемы): 500 мг (2 капсулы по 250 мг или 1 капсула по 500 мг за 1 прием) в сутки в течение 3 дней.

При мигрирующей эритеме общая доза азитромицина составляет 3 г: 1 раз в сутки в течение 5 дней, 1-й день – 1 г (4 капсулы по 250 мг или 2 капсулы по 500 мг), потом по 500 мг (2 капсулы по 250 мг или 1 капсула по 500 мг) со 2-ого по 5-й день.

При инфекциях, передающихся половым путем: 1 г однократно (4 капсулы по 250 мг или 2 капсулы по 500 мг).

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

У людей пожилого возраста нет необходимости изменять дозировку.

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

Пациенты с нарушениями 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 тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин).

#### Пациенты с нарушениями функции печени.

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Исследований, связанных с лечением таких пациентов, принимающих азитромицин, не проводилось.

*Дети.* Детям с массой тела меньше 45 кг не рекомендуется назначать азитромицин в виде капсул.

#### ***Передозировка.***

Опыт клинического применения азитромицина свидетельствует о том, что побочные проявления, которые развиваются при приеме выше, чем рекомендовано, доз препарата, подобны тем, что наблюдаются при применении обычных терапевтических доз. Они могут включать диарею, тошноту, рвоту, обратимую потерю слуха. В случае передозировки при необходимости рекомендуется прием активированного угля и проведение общих симптоматических и поддерживающих лечебных мероприятий.

#### ***Побочные реакции.***

В приведенной ниже таблице приведены побочные реакции, определенные с помощью клинических исследований и в период постмаркетингового наблюдения, при применении всех лекарственных форм азитромицина в соответствии к системно-органному классу и частотности. Нежелательные реакции, зарегистрированные в период постмаркетингового наблюдения, выделены курсивом. Группы по частоте проявлений определяли с помощью такой шкалы: 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 отмечены в порядке уменьшения их тяжести.

*Нежелательные реакции возможно или вероятно связанные с азитромицином на основе данных, полученных в процессе клинических исследований и в период постмаркетингового наблюдения*

Системно-органный класс      Нежелательная реакция

Частота

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                               | Кандидоз, оральная кандидоз, влагалищные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушения функции дыхания, ринит                                                                                                                         | нечасто            |
|                                                         | Псевдомембранозный колит                                                                                                                                                                                                                                                                    | частота неизвестна |
| <i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i> | Лейкопения, нейтропения, эозинофилия                                                                                                                                                                                                                                                        | нечасто            |
|                                                         | Тромбоцитопения, гемолитическая анемия, уменьшение количества лимфоцитов                                                                                                                                                                                                                    | частота неизвестна |
| <i>Со стороны иммунной системы</i>                      | Ангioneвротический отек, реакции повышенной чувствительности                                                                                                                                                                                                                                | нечасто            |
|                                                         | Анафилактическая реакция                                                                                                                                                                                                                                                                    | частота неизвестна |
| <i>Со стороны обмена веществ</i>                        | Анорексия                                                                                                                                                                                                                                                                                   | часто              |
| <i>Со стороны психики</i>                               | Нервозность, бессонница                                                                                                                                                                                                                                                                     | нечасто            |
|                                                         | Ажитация                                                                                                                                                                                                                                                                                    | редко              |
| <i>Со стороны нервной системы</i>                       | Агрессивность, беспокойство, делирий, галлюцинации, тревожность, возбужденность, психомоторная гиперактивность, деперсонализация, а у больных пожилого возраста – бред.                                                                                                                     | частота неизвестна |
|                                                         | Головная боль                                                                                                                                                                                                                                                                               | часто              |
| <i>Со стороны органов зрения</i>                        | Головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия                                                                                                                                                                                                                                           | нечасто            |
|                                                         | Обморок, судороги, гипестезия, психомоторная повышенная активность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения гравис, синкопе (потеря сознания), слабость                                                                                                                                       | частота неизвестна |
| <i>Со стороны органов слуха</i>                         | Зрительные расстройства                                                                                                                                                                                                                                                                     | нечасто            |
| <i>Со стороны сердца</i>                                | Нарушения слуха, вертиго                                                                                                                                                                                                                                                                    | нечасто            |
|                                                         | Ухудшение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах                                                                                                                                                                                                                                          | частота неизвестна |
| <i>Со стороны сосудов</i>                               | Пальпитация                                                                                                                                                                                                                                                                                 | нечасто            |
|                                                         | Трепетание-мерцание желудочков (torsade de pointes), аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT-интервала на ЭКГ, боль в груди, артериальную гипертензию, удлинение интервала PQ на ЭКГ (AV-блокада), сильное сердцебиение, пароксизмальную желудочковую тахикардию типа пируэт | частота неизвестна |
| <i>Со стороны респираторной системы</i>                 | Приливы                                                                                                                                                                                                                                                                                     | нечасто            |
|                                                         | Артериальная гипотензия                                                                                                                                                                                                                                                                     | частота неизвестна |
| <i>Со стороны пищеварительного тракта</i>               | Диспноэ, носовое кровотечение                                                                                                                                                                                                                                                               | нечасто            |
| <i>Со стороны гепатобиллиарной системы</i>              | Диарея                                                                                                                                                                                                                                                                                      | очень часто        |
|                                                         | Рвота, боль в животе, тошнота                                                                                                                                                                                                                                                               | часто              |
| <i>Со стороны гепатобиллиарной системы</i>              | Запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны                                                                                                                                                                        | нечасто            |
|                                                         | Панкреатит, изменение цвета языка, жидкие испражнения, нарушение пищеварения, анорексия, жжение в области ротовой полости, извращение вкуса и обоняния, запор, изменение цвета зубов, псевдомембранозный колит                                                                              | частота неизвестна |
| <i>Со стороны гепатобиллиарной системы</i>              | Нарушение функции печени, холестатическая желтуха                                                                                                                                                                                                                                           | редко              |
|                                                         | Печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), фульминантный гепатит, некротический гепатит, отклонение от нормы результатов печеночных проб (повышение активности печеночных ферментов – АсАТ, АлАТ и билирубина крови)                                         | частота неизвестна |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>              | Высыпания, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | нечасто            |
|                                                           | гипергидроз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |
|                                                           | Фоточувствительность, острый генерализованный экзантематозный пустулёз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | редко              |
|                                                           | Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами, гиперемия, светочувствительность                                                                                                                                                                                                                                                            | частота неизвестна |
| <i>Со стороны скелетно-мышечной системы</i>               | Остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | нечасто            |
|                                                           | Артралгия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | частота неизвестна |
| <i>Со стороны мочевыделительной системы</i>               | Дизурия, боль в почках                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | нечасто            |
|                                                           | Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, повышение остаточного азота мочевины и креатинина в крови                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | частота неизвестна |
| <i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i> | Маточное кровотечение, тестикулярные нарушения, вагинит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | нечасто            |
| <i>Общие нарушения и местные реакции</i>                  | Отек, астения, недомогание, усталость, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, периферический отек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | нечасто            |
| <i>Лабораторные показатели</i>                            | Пониженное количество лимфоцитов, повышенное количество эозинофилов, пониженный уровень бикарбоната крови, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов                                                                                                                                                                                                                                                           | часто              |
|                                                           | Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы, 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 | нечасто            |
| <i>Поражения и отравления</i>                             | Осложнения после процедуры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | нечасто            |

Кроме этого, у детей возможно возникновение гиперкинезии, нервозности, бессонницы, конъюнктивита, возбуждения. Измененные показатели возвращаются к норме через 2–3 недели после прекращения лечения.

Информация о нежелательных реакциях, которые, возможно, связаны 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:

| Системно-органный класс          | Нежелательная реакция                                | Частота |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|---------|
| <i>Со стороны обмена веществ</i> | Анорексия                                            | часто   |
| <i>Со стороны психики</i>        | Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия | часто   |
|                                  | Гипестезия                                           | нечасто |
| <i>Со стороны органов зрения</i> | Ухудшение зрения                                     | часто   |
| <i>Со стороны органов слуха</i>  | Глухота                                              | часто   |
|                                  | Ухудшение слуха, звон в ушах                         | нечасто |

|                                          |                                                                                                           |             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Со стороны сердца                        | Пальпитация                                                                                               | нечасто     |
| Со стороны<br>пищеварительного тракта    | Диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм,<br>желудочно-кишечный дискомфорт, частые<br>жидкие испражнения | очень часто |
| Со стороны<br>гепатобилиарной системы    | Гепатит                                                                                                   | нечасто     |
| Со стороны кожи и<br>подкожной клетчатки | Высыпания, зуд                                                                                            | часто       |
|                                          | Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствитель-<br>ность                                                      | нечасто     |
| Со стороны скелетно-<br>мышечной системы | Артралгия                                                                                                 | часто       |
| Общие нарушения и<br>местные реакции     | Повышенная утомляемость                                                                                   | часто       |
|                                          | Астения, недомогание                                                                                      | нечасто     |

### **Срок годности.**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения.**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Несовместимость.**

Фармацевтически несовместим с гепарином.

### **Упаковка.**

0,25 г – по 6 капсул в блистере. По 1 блистеру в пачке из картона.

0,5 г – по 3 капсулы в блистере. По 1 блистеру в пачке из картона.

### **Категория отпуска.**

По рецепту.

### **Производитель.**

ПАО «Химфармзавод «Красная звезда».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

61010, Украина, г. Харьков, ул. Гордиенковская, 1.