

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АЗИТРОМІЦИН 250
(AZITHROMYCIN 250)

АЗИТРОМІЦИН 500
(AZITHROMYCIN 500)

АЗИТРОМІЦИН 1000
(AZITHROMYCIN 1000)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 таблетка містить азитроміцину, еквівалентного 250 мг, 500 мг або 1000 мг азитроміцину безводного;

допоміжні речовини:

Азитроміцин 250: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172);

Азитроміцин 500: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172);

Азитроміцин 1000: кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, повідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), *плівкова оболонка:* гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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. Лікування неускладнених форм акне вульгарис.
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, будь-якого іншого компонента препарату або інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Спосіб застосування та дози.

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

Азитроміцин необхідно застосовувати за годину до або дві години після вживання їжі, оскільки одночасний прийом з їжею порушує його всмоктування. Препарат приймають 1 раз на день. Таблетки ковтають, не розжовуючи.

При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім мігруючої еритеми): 500 мг (одноразово) на добу протягом 3 днів.

При мігруючій еритемі: дорослим – 1 раз на добу протягом 5 днів: 1-й день – 1 г, потім – по 500 мг з 2-го по 5-й день.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом (неускладнений уретрит/цервіцит):

1 г одноразово; курсова доза – 1 г.

При акне вульгарис: курсова доза становить 6 г. Рекоменується наступна схема лікування: у перші 3 дні призначають по 500 мг 1 раз на день, наступні 9 тижнів – по 500 мг 1 раз на тиждень, причому на другий тиждень таблетку застосовують через 7 днів після попереднього прийому.

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

Ниркова недостатність

У пацієнтів з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну >40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів із кліренсом креатиніну <40 мл/хв. Тому слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

Печінкова недостатність

Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозним захворюванням печінки.

Побічні реакції.

Азитроміцин добре переноситься і має низьку частоту побічних дій.

Оцінка побічних явищ ґрунтується на класифікації з урахуванням частоти реакцій: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$), у тому числі поодинокі випадки.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

У клінічних дослідженнях були зафіксовані поодинокі повідомлення про періоди транзиторної, слабо вираженої нейтропенії. Однак причинний зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

З боку психіки: рідко – агресивність, гіперактивність, тривога та нервозність.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення/вертиго, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення смаку та відчуття запахів; рідко – парестезія, астенія, безсоння.

З боку органа слуху: рідко повідомлялось, що макролідні антибіотики спричиняють пошкодження слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, зафіксовано порушення слуху, виникнення глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовувався у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість із цих проблем мали оборотний характер.

З боку серцевої діяльності: рідко – сильне серцебиття, аритмія, пов'язана зі шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Були рідкісні повідомлення про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію.

З боку травного тракту: часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія; рідко – запор, зміна кольору язика. Повідомлялось про псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку печінки і жовчного міхура: рідко – гепатит та холестатична жовтяниця, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки; некротичний гепатит і дисфункція печінки, що в рідкісних випадках призводить до летального кінця.

З боку шкіри: нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання; рідко – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість; серйозні шкірні реакції, а саме: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи: нечасто – артралгія.

З боку сечовидільної системи: рідко - інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: нечасто – вагініт.

Системні порушення: рідко - анафілаксія, включаючи набряк (у рідкісних випадках призводить до летального кінця), кандидоз.

Загальні порушення: нечасто – втома.

Дослідження: часто – лімфоцитопенія, зменшення кількості бікарбонатів крові; нечасто – підвищення аспаратамінотрансферази, підвищення аланінамінотрансферази, підвищення білірубіну крові, підвищення рівня сечовини, підвищення креатиніну крові, зміни вмісту калію у крові.

Передозування.

Типові симптоми передозування: зворотне порушення слуху, виражені нудота, блювання, діарея.

У випадку передозування необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Азитроміцин проникає крізь плаценту до плода, однак не було виявлено шкідливого впливу препарату на плід. Відповідні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок відсутні. Тому азитроміцин слід приймати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь від лікування для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Дослідження, які визначають проникнення препарату у грудне молоко, відсутні, тому азитроміцин слід застосовувати під час годування груддю лише у разі відсутності адекватних альтернативних ліків.

Діти.

Для лікування дітей з масою тіла менше 45 кг призначають азитроміцин в іншій лікарській формі, такий як суспензія.

Особливості застосування.

Алергічні реакції: у рідкісних випадках повідомлялось, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко - летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігались при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації.

Стрептококові інфекції: азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу в ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину в профілактиці гострого ревматоїдного поліартриту.

Суперінфекції: як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (наприклад мікози).

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

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

Оскільки азитроміцин може викликати певні порушення з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»), не рекомендується застосовувати препарат при необхідності керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антациди: при вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові максимальні концентрації азитроміцину зменшилися на 30 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за годину до або через 2 години після прийому антациду.

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

Циклоспорин: деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії при одночасному прийомі азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих ліків. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Кумаринові антикоагулянти: повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумариноподібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин: повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину в кишечнику. Оскільки при одночасному застосуванні азитроміцину і дигоксину можливе підвищення концентрації дигоксину, необхідно проводити моніторинг рівня дигоксину.

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

Терфенадин: у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати в комбінації з терфенадином.

Теофілін: азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну здоровими добровольцями. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищення рівня теофіліну в сироватці крові.

Зидовудин: 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику і виділення із сечею зидовудину або його глюкуронічних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрацію фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована, але може бути корисною для пацієнтів.

Диданозин: при одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Рифабутин: одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів. 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності:

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує у *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину.

| |
|---------------------------------------|
| Аеробні грампозитивні бактерії |
|---------------------------------------|

| |
|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий) |
|--|

| |
|---|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А) |
| Аеробні грамнегативні бактерії |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| Анаеробні бактерії |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Porphyromonas spp.</i> |
| Інші бактерії |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну пеніцилінрезистентний |
| Вродженорезистентні мікроорганізми |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| <i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи MRSA, MRSE (метицилінрезистентний золотистий стафілокок) |
| Анаеробні бактерії |
| Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i> |

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 в тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки 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 у рівноважному стані (V_{ss}) становив 31,1 л/кг.

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

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незміненими із сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну й аглікону та розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 500 мг: жовті продовгуваті, двоопуклі, з рискою з одного боку та гладенькі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою

таблетки по 1000 мг: жовті продовгуваті, двоопуклі, з рискою з одного боку та гладенькі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Азитроміцин 250: 6 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Азитроміцин 500: 3 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Азитроміцин 1000: 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Місцезнаходження.

Адреса місця провадження діяльності. Е-28, Опп. Фаєр Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН-410208, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження. Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.