

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 АТХJ01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником нової групи макролідних антибіотиків – азалідів. Має широкий спектр антимікробної дії: активний відносно 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 внутрішньобіодоступність 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 (0,4 мг/л) досягається через 2-3 години при прийомі внутрішньобіодоступності 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. Прийом 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), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків; підвищена чутливість до еритроміцину, до кетолідних антибіотиків.

Не призначати дітям з масою тіла менше 45 кг. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Особливі заходи безпеки.

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, 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 препарати 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 лінкозамідами знижує ефективність азитроміцину. Азитроміцин подовжує період напіввиведення карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, гексобарбіталу, фенітоїну, дизопрамід, бромокриптину, пероральних іпоглікемічних 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 на 30 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймі за 1 годину до або через 2 години після прийому антацидів. Зміни фармакокінетики азитроміцину при застосуванні циметидину за 2 години до застосування азитроміцину були відсутні.

Карбамазепін. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів 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 кумарин-подібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин. Повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину у кишечнику. Відповідно, у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину треба пам'ятати про можливість підвищення концентрацій дигоксину і проводити моніторинг дигоксину.

Метилпреднізолон. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів 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 у комбінації з терфенадином.

Теофілін. Азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну здоровим волонтерам. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищених рівнів теофіліну у сироватці крові.

Зидовудин. 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали 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.

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

Рифабутин. Одночасне вживання азитроміцину та 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 з азитроміцином не був встановлений.

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

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

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.

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, тріазолам, мідазолам, алфентаніл. Дані щодо взаємодії з астемізолом, тріазоламом, мідазоламом і алфентанілом відсутні. Слід виявляти обережність у випадку одночасного застосування азитроміцину та цих препаратів з огляду на посилення дії останніх під час одночасного застосування з макролідним антибіотиком еритроміцином.

Циметидин. При фармакокінетичному дослідженні взаємодії не виявлено.

Ефавіренц. Одночасне введення 600 мг разової дози азитроміцину і 400 мг ефавіренцу протягом 7 днів не призвело до якихось клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Флуконазол. Зазначалося клінічно значуще зниження C_{max} азитроміцину.

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

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

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

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

Силденафіл. Не виявлено впливу азитроміцину на AUC і C_{max} силденафілу або його основних циркулюючих метаболітів.

Особливості застосування.

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

Алергічні реакції. Рідко повідомлялося, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій викликали розвиток рецидивних симптомів і потребували тривалішого спостереження і лікування.

Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT.

З обережністю слід призначати азитроміцин пацієнтам з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації:

- 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 і III, цизаприд і терфенадин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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 стрептококу у ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматичного поліартриту.

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

Порушення функції печінки. При появі ознак порушення функції печінки, таких як астения, що швидко розвивається, у поєднанні з жовтяницею, потемнінням сечі, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, необхідно провести дослідження функції печінки.

Міастенія гравіс. Повідомлялося про випадки міастенічного синдрому та про загострення симптомів міастенії гравіс у пацієнтів, які отримують азитроміцин.

Діарея. При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile*, у діапазоні від слабкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукують токсини А і В, які сприяють розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Тому у всіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків, слід враховувати можливість розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинутиися через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Враховуючи недостатність даних щодо безпеки застосування препарату, не рекомендується призначати азитроміцин у період вагітності або годування груддю, за винятком випадків, коли очікуваний позитивний ефект для матері перевищує можливий ризик від застосування препарату для плода або немовляти.

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.

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*: 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 належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалом у 24 години.

У людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

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

Печінкова недостатність. Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з серйозними захворюваннями печінки.

Діти.

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

Передозування.

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

Крім того, можуть виникнути виражені алергічні реакції. Токсичні реакції з боку печінки (розвиток холестатичної жовтяниці), запаморочення, сонливість, слабкість.

У такому випадку варто припинити прийом препарату та негайно звернутися до лікаря.

Лікування.

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

Побічні реакції.

Азитроміцин добре переноситься, побічні реакції виникають з низькою частотою.

З боку кровотворної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, гемолітична анемія, зменшення кількості лімфоцитів.

У клінічних дослідженнях були повідомлення про періоди транзиторної слабо вираженої нейтропенії.

Однак причинний зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

З боку психіки: агресивність, неспокій, тривожність, збудженість, нервозність, психомоторна гіперактивність, деперсоналізація, а у хворих літнього віку – марення.

З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, сонливість, слабкість, підвищена втомлюваність, синкопе (втрата свідомості), головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками); безсоння, спотворення смаку (агевзія, дисгевзія) та відчуття запахів (аносмія); парестезії, астенія, гіпестезії. У пацієнтів літнього віку – делірій.

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

З боку органів зору: порушення зору.

З боку серцевої діяльності: пальпітація, біль у грудях, подовження інтервалу PQ на ЕКГ (AV-блокада).

Повідомлялося про сильне серцебиття, пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует», аритмію, пов'язану зі шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Повідомлялося про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми); рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, диспепсія; печіння в ділянці ротової порожнини, спотворення смаку та відчуттів запахів; запор, зміна кольору язика, панкреатит, зміна кольору зубів, кандидоз ротової порожнини, гастрит. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт.

З боку печінки і жовчного міхура: повідомлялося про печінкову недостатність, гепатит, фульмінантний гепатит та холестатичну жовтяницю, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки, а також про випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки, що рідко призводило до летального наслідку.

Відхилення від норми результатів печінкових проб (підвищення активності печінкових ферментів – АсАТ, АлАТ та білірубіну крові).

З боку шкіри: алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання, гіперемія, фоточутливість; алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість; серйозні шкірні реакції, а саме – поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія, міастенія гравіс.

З боку сечовивідної системи: інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність, підвищення залишкового азоту сечовини та креатиніну в крові.

З боку репродуктивної системи: вагініт.

Системні порушення: анафілаксія, включаючи набряк (призводить рідко до летального наслідку), кандидоз, астенія.

Інше: зміни вмісту калію у крові, зменшення кількості бікарбонатів крові.

Крім цього, у дітей можуть з'являтися гіперкінезія, нервозність, безсоння, кон'юнктивіт, збудження. Змінені показники повертаються до норми через 2-3 тижні після припинення лікування.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в 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/заявник.

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

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