

ІНСТРУКЦІЯ**для медичного застосування лікарського засобу****АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ
(AZITHROMYCIN-ASTRAFARM)****Склад:**

діюча речовина: azithromycin;

1 капсула містить азитроміцину (у формі азитроміцину дигідрату у перерахуванні на 100 % речовину) 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (E 171), індигокармін (E 132).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули циліндричної форми з напівсферичними кінцями, корпус і кришечка синього кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди і стрептограміни. Код АТХ J01F A10.

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 50S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Розповсюдженість набутої резистентності виділених видів може змінюватися залежно від місцевості, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звернутися за консультацією до експертів, якщо резистентність поширена у цій місцевості настільки, що корисність препарату щодо щонайменше кількох типів інфекцій викликає сумнів.

Азитроміцин активний відносно аеробних грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококи груп C, F і G, *Staphylococcus aureus*; аеробних грамнегативних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*; анаеробних бактерій: *Clostridium perfringens*. Препарат також активний відносно *Chlamydia trachomatis*.

Резистентність до азитроміцину може бути природною або набутою: у поодиноких випадках набувають резистентності *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*; природнорезистентними є *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* Азитроміцин демонструє перехресну резистентність з еритроміцин-резистентними грампозитивними штамми.

Фармакокінетика.

Азитроміцин швидко абсорбується у травному тракті. Після прийому препарату внутрішньо у дозі 500 мг максимальна концентрація (C_{max}) азитроміцину у плазмі крові досягається через 2,5– 2,96 години і становить 0,4 мг/л. Біодоступність становить приблизно 37 %. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) – 14–20 годин (в інтервалі 8–24 години після прийому препарату) і 41 годину (в інтервалі 24–72 години). Прийом їжі значно змінює фармакокінетику.

При прийомі внутрішньо азитроміцин розподіляється по всьому організму. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані – 31,1 л/кг. Добре проникає у дихальні шляхи, органи і тканини сечостатевої системи (зокрема у передміхурову залозу), у шкіру і м'які тканини. Концентрація препарату у тканинах і клітинах у 10–100 разів вища, ніж у крові. Висока концентрація у тканинах і тривалий $T_{1/2}$ зумовлені низьким зв'язуванням азитроміцину з білками плазми крові (від 12 % до 52 %). Препарат у великій кількості накопичується у фагоцитах, які транспортують його у місця інфекції і запалення, де поступово вивільняють у процесі фагоцитозу. Азитроміцин зберігається у бактерицидних концентраціях у вогнищі запалення протягом 5–7 днів після прийому останньої дози.

Метаболізується у печінці (майже 35 %), втрачаючи активність, шляхом N- і O-деметилування, гідроксилування кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладинози кон'югата.

Понад 50

% виводиться з жовчю у незміненому вигляді, приблизно 4,5 % – із сечею протягом 72 годин.

У пацієнтів з легкою/помірною нирковою/печінковою недостатністю фармакокінетика азитроміцину не змінюється, у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю достовірно змінюються показники площі під кривою «концентрація-час» (AUC), C_{max} і плазмовий кліренс. У пацієнтів з легкою/помірною печінковою недостатністю можливе збільшення кліренсу азитроміцину у сечі з метою компенсації зниженого печінкового кліренсу.

У пацієнтів літнього віку значення AUC дещо вище, ніж у віковій групі до 40 років, однак це не має клінічного значення, і тому корекція дози препарату не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри і м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (І стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинна піодермія;

– генітальні інфекції: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, до інших антибіотиків групи макролідів/кетолідів; тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, виражена брадикардія, аритмія, тяжка серцева недостатність; одночасне застосування з похідними ріжків (можливість виникнення ерготизму).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувались приблизно на 25 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або 2 години після прийому антациду.

Цетиризин. У здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину протягом 5 днів з цетиризином 20 мг в рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

Диданозин. При одночасному застосуванні добових доз 1200 мг азитроміцину з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

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

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та 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, в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних нез'ясована, але може бути корисною для пацієнтів.

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

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і наступних препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому P450.

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 ГМГ-КоА-редуктази).

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. Були повідомлення про потенціювання антикоагуляційного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і 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. 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 препаратів. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

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 індиनावіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

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

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

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 і рифабутину не впливало на концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалась у пацієнтів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням

рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

Силденафіл. У звичайних 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 ході досліджень не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. У деяких випадках не можна виключити можливість такої взаємодії повністю; однак немає спеціальних даних про наявність такої взаємодії.

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

Триазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг в перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг триазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники триазоламу порівняно з триазоламом і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійна концентрація (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з азитроміцином 1200 мг на добу 7 не проявляло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про поодинокі серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у рідкісних випадках – із летальним наслідком). Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність при прийомі азитроміцину. Необхідно проводити контроль функції печінки у випадку розвитку ознак і симптомів дисфункції

печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч і печінковою енцефалопатією.

У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

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

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії і тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовження серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT; пацієнтам, які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд і терфенадин, нейролептичні засоби (пімозид); антидепресанти (циталопрам), а також фторхінолони (моксифлоксацин та левофлоксацин); пацієнтам з порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії; пацієнтам з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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

Стрептококові інфекції. При лікуванні фарингіту/тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*, препаратом вибору, як правило, є пеніцилін, його також застосовують для профілактики при гострій ревматичній лихоманці. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептокової інфекції у ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину.

Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування азитроміцину для лікування інфекцій у дітей не встановлені.

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

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, іноді виникали явища ерготизму унаслідок одночасного застосування деяких макролідних антибіотиків. Дані про можливу лікарську взаємодію між ріжками та азитроміцином

відсутні, проте внаслідок теоретичної можливості виникнення ерготизму азитроміцин не слід одночасно призначати з алкалоїдами рижків.

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у т. ч. і азитроміцину, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком. Антибактеріальні препарати змінюють нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile* (продукує токсини А і В, що сприяють розвитку діареї). Штами *C. difficile*, які надмірно продукують токсини, спричиняють підвищений ризик повторного інфікування і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробних засобів і потребувати колектомії. Діарею, асоційовану з *C. difficile*, необхідно виключити в усіх пацієнтів під час застосування антибіотиків. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *C. difficile*, може виникати протягом 2 місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Враховуючи недостатність даних щодо безпеки застосування азитроміцину, не рекомендується призначати лікарський засіб у період вагітності або годування груддю, крім випадків, коли очікуваний позитивний ефект для матері перевищує можливий ризик для плода/дитини.

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

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

Спосіб застосування і дози.

Дорослі і діти з масою тіла понад 45 кг

Азитроміцин слід застосовувати 1 раз на добу, щонайменше за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі.

При інфекційних захворюваннях дихальних шляхів та інфекційних захворюваннях шкіри і м'яких тканин (за винятком хронічної мігруючої еритеми) доза становить 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб.

Хронічна мігруюча еритема: у 1-й день 1 г (2 капсули по 500 мг за 1 раз), з 2-го по 5-й день 500 мг на добу (1 капсула по 500 мг).

Неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит: одноразово 1 г (2 капсули по 500 мг). Курсова доза – 1 г.

Порядок дій у випадку пропуску прийому дози.

Пропущену дозу необхідно приймати якомога швидше, а наступні дози слід приймати з проміжком у 24 години.

Ниркова недостатність.

Пацієнтам 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.

Коригування дози для пацієнтів літнього віку не потребується.

Пацієнти 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*.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі не застосовують дітям з масою тіла до 45 кг.

Дітям віком до 6 років рекомендується призначати азитроміцин в інших лікарських формах. Препарат призначають дітям віком від 6 років, які можуть ковтати капсулу.

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/ часте рідке випорожнення, нудоту, біль у животі або блювання.

Лікування: слід промити шлунок, застосувати активоване вугілля, провести симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції, визначені під час лінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину, відповідно до систем органів та частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомо (не можна визначити з наявних даних).

Інфекції та інвазії: нечасто – кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, оральний кандидоз; невідомо – псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові: нечасто – лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія; невідомо – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості; невідомо – анафілактична реакція.

З боку обміну речовин: нечасто – анорексія.

З боку психіки: нечасто – нервозність, безсоння; рідко – ажитація; невідомо – агресивність, тривожність, делірій, галюцинації.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість, дисгевзія, парестезія; невідомо – непритомність, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), гіпестезія, психомоторна підвищена активність,

спотворення або втрата смаку і відчуття запахів, агевзія, паросмія, міастенія гравіс, синкопе, астенія, невроз, млявість.

З боку органів зору: нечасто – порушення зору.

З боку органів слуху: нечасто – розлади з боку слуху, вертиго; невідомо – порушення слуху, включаючи глухоту та/ або дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступної інформації про подальше медичне спостереження, більшість із цих проблем мали оборотний перебіг.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – пальпітація, припливи; невідомо – тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), подовження QT-інтервалу; шлуночкова аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), біль у грудях.

З боку дихальної системи: нечасто – диспное, носова кровотеча.

З боку травного тракту: дуже часто – діарея; часто – блювання, неприємні відчуття у животі (біль/спазми), нудота; нечасто – рідкі випорожнення, запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, здуття живота, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини; невідомо – панкреатит, зміна кольору язика, псевдомембранозний коліт, анорексія.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – порушення функції печінки; гепатит і холестатична жовтяниця, включаючи змінені показники функції печінки; тяжкий гепатит і дисфункція печінки; невідомо – печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некроз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз; рідко – фоточутливість, гострий генералізований екзематозний пустульоз; невідомо – синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами.

З боку кістково-м'язової системи: нечасто – остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї; невідомо – артралгія, слабкість.

З боку сечовидільної системи: нечасто – дизурія, біль у нирках; невідомо – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи: нечасто – маткова кровотеча, тестикулярні порушення, вагініт.

Загальні порушення та місцеві реакції: нечасто – набряк, астенія, нездужання, втома, набряк обличчя, біль у грудях, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Лабораторні показники: часто – знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів; нечасто – підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубину в крові, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію.

Ураження та отруєння: нечасто – ускладнення після процедури.

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 повідомлялося при застосуванні швидкодійних лікарських форм та лікарських форм тривалої дії.

Небажані реакції, які можуть бути пов'язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*

З боку обміну речовин: часто – анорексія.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія; нечасто – гіпестезія.

З боку органів зору: часто – порушення зору.

З боку органів слуху: часто – глухота; нечасто – порушення слуху, дзвін у вухах.

З боку серця: нечасто – пальпітація.

З боку травного тракту: діже часто – діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання, свербіж; нечасто – синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість.

З боку кістково-м'язової системи: часто – артралгія.

Загальні порушення та місцеві розлади: часто – підвищена втомлюваність; нечасто – астенія, нездужання.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 250 мг – по 6 капсул у блістері; по 1 блістеру в коробці.

Капсули по 500 мг – по 3 капсули у блістері; по 1 блістеру в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

08132, Україна, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ (AZITHROMYCIN-ASTRAFARM)

Состав:

действующее вещество: azithromycin;

1 капсула содержит азитромицина (в форме азитромицина дигидрата в пересчете на 100 % вещество) 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), индигокармин (E 132).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами, корпус и крышечка синего цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Код АТХ J01F A10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин является представителем группы макролидных антибиотиков-азалидов, имеющий широкий спектр антимикробного действия. Механизм действия азитромицина заключается в ингибировании синтеза бактериального белка за счет связывания с 50 S-субединицей рибосом и предотвращения транслокации пептидов при отсутствии влияния на синтез полинуклеотидов.

Распространенность приобретенной резистентности для выделенных видов может изменяться в зависимости от местности, поэтому желательно иметь локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости нужно обратиться за консультацией к экспертам, если резистентность распространена в этой местности настолько, что полезность препарата относительно по крайней мере нескольких типов инфекций вызывает сомнение.

Азитромицин активный относительно аэробных грамположительных бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки групп C, F и G, *Staphylococcus aureus*; аэробных грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*; анаэробных бактерий: *Clostridium perfringens*. Препарат также активный относительно *Chlamydia trachomatis*.

Резистентность к азитромицину может быть врожденной или приобретенной: в единичных случаях приобретают резистентность *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*; врожденнорезистентными являются *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* Азитромицин демонстрирует перекрестную резистентность с эритромицин-резистентными грамположительными штаммами.

Фармакокинетика.

Азитромицин быстро абсорбируется в пищеварительном тракте. После приема препарата внутрь в дозе 500 мг максимальная концентрация (C_{max}) азитромицина в плазме крови достигается через 2,5-2,96 часа и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет приблизительно 37 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 14-20 часов (в интервале 8-24 часа после приема препарата) и 41 час (в интервале 24-72 часа). Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику.

При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. Мнимый объем распределения в равновесном состоянии – 31,1 л/кг. Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани мочеполовой системы (в частности в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Концентрация препарата в тканях и клетках в 10-100 раз выше, чем в крови. Высокая концентрация в тканях и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови (от 12 % до 52 %). Препарат в большом количестве накапливается в фагоцитах, которые транспортируют его в места инфекции и воспаления, где постепенно высвобождают в процессе фагоцитоза. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5-7 дней после приема последней дозы.

Метаболизируется в печени (почти 35 %), теряя активность, путем N- и O-деметилирования, гидроксирования колец дезоамина и агликона и расщепление кладинозы конъюгата.

Больше 50 % выводится с желчью в неизмененном виде, приблизительно 4,5 % – с мочой в течение 72 часов.

У пациентов с легкой/умеренной почечной/печеночной недостаточностью фармакокинетика азитромицина не изменяется, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью достоверно изменяются показатели площади под кривой «концентрация-время» (AUC), C_{max} и плазменный клиренс. У пациентов с легкой/умеренной печеночной недостаточностью возможно увеличение клиренса азитромицина в моче с целью компенсации сниженного печеночного клиренса.

У пациентов пожилого возраста значение AUC несколько выше, чем в возрастной группе до 40 лет, однако это не имеет клинического значения, и потому коррекция дозы препарата не нужна.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к азитромицину:

- инфекции верхних дыхательных путей (бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (бактериальный бронхит и обострение хронического бронхита, негоспитальная пневмония);

– инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (I стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичная пиодермия;

– генитальные инфекции: неосложненный и осложненный уретрит/цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, к другим антибиотикам группы макролидов/кетолидов; тяжелые нарушения функции печени или почек, печеночная недостаточность, выраженная брадикардия, аритмия, тяжелая сердечная недостаточность; одновременное применение с производными спорыньи (возможность возникновения эрготизма).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

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

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

Цетиризин. У здоровых добровольцев одновременное применение 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 диданозином не было выявлено влияния на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

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

Зидовудин. Однократные дозы 1000 мг и 1200 мг или 600 мг многократные дозы азитромицина не влияли на плазменную фармакокинетику или выделения 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 невыяснена, но может быть полезной для пациентов.

Производные спорыньи. Ввиду теоретической возможности возникновения эрготизма – одновременное введение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считается, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия, которое наблюдается с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию печеночного цитохрома P450 из-за цитохром-метаболического комплекса.

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

Аторвастатин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки) не вызывало изменений концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования HMG CoA-редуктазы).

Карбамазепин. В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин не выявил 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 изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, назначенного здоровым добровольцам. Были сообщения о потенцировании антикоагуляционного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь установлена не была, следует учитывать

необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты типа кумарина.

Циклоспорин. Некоторые из родственных макролидных антибиотиков влияют на метаболизм циклоспорина. Так как не было проведено фармакокинетических и клинических исследований возможного взаимодействия при одновременном приеме азитромицина и циклоспорина, следует тщательно взвесить терапевтическую ситуацию до назначения одновременного приема этих препаратов. Если комбинированное лечение считается оправданным, необходимо проводить тщательный мониторинг уровней циклоспорина и соответственно регулировать дозирование.

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 приводило 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 вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который принимают в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

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

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

Нелфинавир. одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесных концентрациях (750 мг 3 раза в сутки) вызывает повышение концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных явлений не наблюдалось, соответственно, нет надобности в регулировании дозы.

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

Силденафил. У обычных здоровых добровольцев мужского пола не было получено доказательств влияния азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) на значения AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин. В ходе исследований 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.

Теофиллин. Отсутствуют данные относительно клинически существенного фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении азитромицина и теофиллина.

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

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола двойная концентрация (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг в сутки в течение 7 дней не выявляло существенного влияния на максимальные концентрации, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Значения концентраций азитромицина в сыворотке крови отвечали таким же, которые наблюдались в других исследованиях.

Особенности применения.

Аллергические реакции. Как и в случае с эритромицином и другими макролидными антибиотиками, сообщалось о единичных серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в редких случаях – с летальным исходом). Некоторые из этих реакций, вызванных азитромицином, вызывали рецидивные симптомы и требовали более длительного наблюдения и лечения.

Нарушения функции печени. Так как печень является основным путем выведения азитромицина, следует с осторожностью назначать азитромицин пациентам с тяжелыми заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, вызывающего опасную для жизни печеночную недостаточность при приеме азитромицина. Необходимо проводить контроль функции печени в случае развития признаков и симптомов дисфункции печени, например астении, которая быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечению и печеночной энцефалопатией.

В случае выявления нарушения функции печени применение азитромицина следует прекратить.

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

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающего риск развития сердечной аритмии и трепетания-мерцания желудочков (*torsade de pointes*), наблюдались при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлинения сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT; пациентам, которые сейчас проходят лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал QT, например антиаритмические препараты классов IA (квинидин и прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин, нейролептические средства (пимозид); антидепрессанты (циталопрам), а также фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин); пациентам с нарушениями электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомагниемии; пациентам с клинически релевантной брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения: сообщалось об обострении симптомов миастении или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, получающих терапию азитромицином.

Стрептококковые инфекции. При лечении фарингита/тонзилита, вызванных *Streptococcus pyogenes*, препаратом выбора как правило является пенициллин, его также применяют для профилактики при острой ревматической лихорадке. Азитромицин в общем эффективный при лечении стрептококковой инфекции в ротоглотке, относительно профилактики ревматической атаки нет никаких данных, которые демонстрируют эффективность азитромицина.

Безопасность и эффективность внутривенного применения азитромицина для лечения инфекций у детей не установлены.

Суперинфекции: как и в случае с другими антибактериальными препаратами, существует возможность возникновения суперинфекции (микозы).

У пациентов, принимающих производные спорыньи, иногда возникали явления эрготизма в результате одновременного применения некоторых макролидных антибиотиков. Данные о возможном лекарственном взаимодействии между спорыньей и азитромицином отсутствуют, однако вследствие теоретической возможности возникновения эрготизма азитромицин не следует одновременно назначать с алкалоидами спорыньи.

При применении практически всех антибактериальных препаратов, в т. ч. и азитромицина, возможно возникновение диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом. Антибактериальные препараты изменяют нормальную флору толстого кишечника, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile* (продуцирует токсины А и В, способствуют развитию диареи). Штаммы *C. difficile*, чрезмерно продуцирующие токсины, вызывают повышенный риск повторного инфицирования и летальности, так как эти инфекции могут быть резистентными к антимикробным средствам и требовать колектомии. Диарею, ассоциированную с *C. difficile*, необходимо исключить у всех пациентов во время применения антибиотиков. Необходимо собрать детальный медицинский анамнез, так как диарея, ассоциированная с *C. difficile*, может возникать в течение 2 месяцев после окончания применения антибактериальных средств.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Учитывая недостаточность данных относительно безопасности применения азитромицина, не рекомендуется назначать препарат в период беременности или кормления грудью, кроме случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный риск от применения препарата для плода или ребенка.

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

Доказательства того, что азитромицин может ухудшать способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами, отсутствуют, но следует учитывать возможность развития побочных

реакций, таких как делирий, галлюцинации, головокружение, сонливость, потеря сознания, судороги, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые и дети с массой тела свыше 45 кг

Азитромицин следует применять 1 раз в сутки, как минимум за 1 час до приема еды или через 2 часа после приема еды.

При инфекционных заболеваниях дыхательных путей и инфекционных заболеваниях кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы) доза составляет 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 суток.

Хроническая мигрирующая эритема: в 1-й день 1 г (2 капсулы по 500 мг за 1 раз), со 2-го по 5-й день 500 мг в сутки (1 капсула по 500 мг).

Неосложненный и осложненный уретрит/цервицит: однократно 1 г (2 капсулы по 500 мг). Курсовая доза – 1 г.

Порядок действий в случае пропуска приема дозы.

Пропущенную дозу необходимо принимать как можно быстрее, а следующие дозы следует принимать с промежутком в 24 часа.

Почечная недостаточность.

Пациентам с незначительной дисфункцией почек (клиренс креатинина > 40 мл/мин) нет необходимости изменять дозирование. Не было проведено ни одних исследований у пациентов с клиренсом креатинина < 40 мл/мин. Соответственно, следует с осторожностью применять азитромицин таким пациентам.

Печеночная недостаточность.

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с серьезными заболеваниями печени.

Корректировка дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты пожилого возраста: нет необходимости изменять дозирование.

Так как пациенты пожилого возраста могут входить в группу риска нарушений электрической проводимости сердца, рекомендуется придерживаться осторожности при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии *torsade de pointes*.

Дети.

Препарат в данной лекарственной форме не применяют детям с массой тела до 45 кг.

Детям до 6 лет рекомендуется назначать азитромцин в других лекарственных формах. Препарат назначают детям с 6 лет, которые могут глотать капсулу.

Передозировка.

Опыт клинического применения азитромицина свидетельствует о том, что побочные проявления, развивающиеся при приеме доз препарата, выше рекомендованных, подобны таким, которые наблюдаются при применении обычных терапевтических доз, а именно: они могут включать диарею/частые жидкие испражнения, тошноту, боль в животе или рвоту).

Лечение: нужно промыть желудок, принять активированный уголь, провести симптоматическую терапию, направленную на поддержание жизненных функций организма. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Ниже перечислены побочные реакции, выявленные во время клинических исследований и в период постмаркетингового наблюдения при применении всех лекарственных форм азитромицина, в соответствии с системами органов и частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: нечасто – кандидоз, влагалищные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушение функции дыхания, ринит, оральная кандидоз; неизвестно – псевдомембранозный колит.

Со стороны системы крови: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; неизвестно – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто – ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности; неизвестно – анафилактическая реакция.

Со стороны обмена веществ: нечасто – анорексия.

Со стороны психики: нечасто – нервозность, бессонница; редко – ажитация; неизвестно – агрессивность, тревожность, делирий, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия; неизвестно – обморок, судороги (было выявлено, что они также вызываются другими макролидными антибиотиками), гипестезия, психомоторная повышенная активность, искажение или потеря вкуса и ощущения запахов, агевзия, паросмия, миастения гравис, синкопе, астения, невроз, вялость.

Со стороны органов зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны органов слуха: нечасто – расстройства со стороны слуха, вертиго; неизвестно – нарушение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах. Большинство из этих случаев связаны с экспериментальными исследованиями, в которых азитромицин применял и в больших дозах в течение длительного времени. Согласно доступной информации о дальнейшем медицинском наблюдении, большинство из этих проблем имели обратное течение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – пальпитация, приливы; неизвестно – трепетание-мерцание желудочков (*torsade de pointes*), удлинение QT-интервала; желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию (было выявлено, что они также вызываются другими макролидными антибиотиками), боль в груди.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – диспное, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительного тракта: очень часто – диарея; часто – рвота, неприятные ощущения в животе (боль/спазмы), тошнота; нечасто – жидкие испражнения, запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость во рту, отрыжка, изъязвления в полости рта, гиперсекреция слюны; неизвестно – панкреатит, изменение цвета языка, псевдомембранозный колит, анорексия.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко – нарушение функции печени; гепатит и холестатическая желтуха, включая измененные показатели функции печени; тяжелый гепатит и дисфункция печени;

неизвестно – печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), фульминантный гепатит, некроз печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз; редко – фоточувствительность, острый генерализированный экзематозный пустулез; неизвестно – синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; неизвестно – артралгия, слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия, боль в почках; неизвестно – острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – маточное кровотечение, тестикулярные нарушения, вагинит.

Общие нарушения и местные реакции: нечасто – отек, астения, недомогание, утомляемость, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, периферический отек.

Лабораторные показатели: часто – сниженное количество лимфоцитов, повышенное количество эозинофилов, сниженный уровень бикарбоната крови, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов; нечасто – повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень билирубина в крови, повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень креатинина в крови, изменения показателей калия в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня хлорида, повышение уровня глюкозы, повышение уровня тромбоцитов, снижение гематокрита, повышение уровня бикарбоната, отклонения уровня натрия.

Поражения и отравления: осложнения после процедуры.

Информация о нежелательных реакциях, которые, возможно, связаны с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*, базируется на данных клинических исследований и наблюдения 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.

Нежелательные реакции, которые возможно связаны с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*

Со стороны обмена веществ: часто – анорексия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия; нечасто – гипестезия.

Со стороны органов зрения: часто – нарушение зрения.

Со стороны органов слуха: часто – глухота; нечасто – нарушение слуха, звон в ушах.

Со стороны сердца: нечасто – palpitation.

Со стороны пищеварительного тракта: очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, частые жидкие испражнения.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь, зуд; нечасто – синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия.

Общие нарушения и местные расстройства: часто – повышенная утомляемость; нечасто – астения, недомогание.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Капсулы по 250 мг – по 6 капсул в блистере; по 1 блистеру в коробке.

Капсулы по 500 мг – по 3 капсулы в блистере; по 1 блистеру в коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО «АСТРАФАРМ».

Местонахождение производителя и адрес места проведения его деятельности.

08132, Украина, Киевская обл., Киево-Святошинський р-н, г. Вишневое,
ул. Киевская, 6.