

ІНСТРУКЦІЯ**для медичного застосування лікарського засобу****АЗИМЕД®****(AZIMED®)****Склад:**

діюча речовина: азитроміцин;

1 капсула містить азитроміцину у перерахуванні на 100 % речовину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

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

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, кришка і корпус білого 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 макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в

інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Механізм резистентності.

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

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

Спектр антимікробної дії азитроміцину

<u>Зазвичай чутливі види</u>
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i> метициліночутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пеніциліночутливий
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші мікроорганізми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Види, які можуть набувати резистентності може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії

<i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилінорезистентний
Резистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE*
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Фармакокінетика.

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

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

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незмінними з сечею упродовж наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилування кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, викликані чутливими до азитроміцину мікроорганізмами:

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

Протипоказання.

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

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 ліками, 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 через 2 години після прийому антациду.

Цетиризин. У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

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

Дигоксин. Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів P-глікопротеїну, таких як дигоксин, призводить до підвищення рівня субстрату P-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 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.

Похідні ріжок. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними ріжків 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 волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

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

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину та пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. 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.

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 суб'єктів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана з вживанням 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 фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. У деяких випадках не можна виключити можливість такої взаємодії повністю; однак немає спеціальних даних про наявність такої взаємодії.

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

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

Особливості застосування.

Алергічні реакції.

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

Порушення функції печінки.

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функцій 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 порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

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

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

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої 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 продукує токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно враховувати можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялось, 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 збільшення системної експозиції з азитроміцином на 33 %.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів із підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад, антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), 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 гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія гравіс.

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

Стрептококові інфекції.

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

Інше.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин були проведені при введенні доз, що відповідали помірним токсичним дозам для материнського організму. У цих дослідженнях не було отримано доказів токсичного впливу азитроміцину на плід. Однак відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин не завжди відповідають ефекту у людини, азитроміцин слід призначати у період вагітності лише за життєвими показаннями.

Годування груддю.

Повідомлялося, 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 стосовно людини невідома.

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення побічних реакцій з боку нервової системи та органів чуття, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати внутрішньо 1 раз на добу за 1 годину до їди або через 2 години після їди, оскільки одночасний прийом з їжею порушує всмоктування азитроміцину.

При застосуванні капсули не розкривати і не ділити!

Дорослим, особам літнього віку і дітям з масою тіла більше 45 кг:

– при інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг: 500 мг (2 капсули за 1 прийом) на добу протягом 3-х 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 за один прийом), з 2-го по 5-й день – по 500 мг (2 капсули по 250 мг за один прийом);

– при інфекціях, що передаються статевим шляхом загальна доза азитроміцину становить: 1 г одноразово (4 капсули по 250 мг за один прийом).

У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу слід прийняти якомога швидше, а наступні прийоми – з інтервалами в 24 години.

Пацієнти літнього віку

Людам літнього віку немає необхідності змінювати дозування препарату. 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*.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів з незначним порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування препарату. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Печінкова недостатність.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці і виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Досліджень, пов'язаних з лікуванням таких пацієнтів, які застосовують азитроміцин, не проводилося.

Діти.

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

Передозування.

При передозуванні азитроміцином можуть спостерігатися такі ж самі побічні реакції, як і при прийомі звичайних терапевтичних доз. Вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху.

Лікування: прийом активованого вугілля та проведення симптоматичної терапії, спрямованої на підтримання життєвих функцій організму.

Побічні реакції.

Зазвичай азитроміцин переноситься добре. При прийомі препаратів азитроміцину відмічалися наступні побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: повідомлялося про випадки виникнення відчуття серцебиття, пальпітації, пароксизмальних шлуночкових тахікардій типу «пірует», аритмій, включаючи шлуночкові тахікардії і розвиток артеріальної гіпотензії.

З боку травного тракту: сухість у роті, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини, відрижка, дисфагія, нудота, діарея, біль у животі, метеоризм, блювання, диспепсія, гастрит, запор, псевдомембранозний коліт, панкреатит, зміни кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, порушення функції печінки, виникнення печінкової недостатності, що рідко призводить до летального наслідку, фульмінантний та некротичний гепатит, холестатична жовтяниця.

Неврологічні порушення: запаморочення, головний біль, парестезії, дисгевзія, гіпестезія, сонливість, безсоння, непритомність, судоми, психомоторна гіперактивність, аносія, агевзія, паросмія, міастенія гравіс.

Психічні порушення: нервозність, тривожне збудження, агресивність та тривога, неспокій, делірій, галюцинації.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: порушення слуху, включаючи глухоту, дзвін у вухах, вертиго.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія

З боку органів дихання: диспное, носова кровотеча, пневмонія, фарингіт, порушення функції дихання, риніт.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у суглобах, остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї.

З боку сечовидільної системи: дизурія, біль у нирках, гостра ниркова недостатність та інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

Інфекції та інвазії: кандидоз, в тому числі кандидоз ротової порожнини; вагінальна інфекція; грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, гастроентерит.

Алергічні реакції: підвищена чутливість, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

Системні порушення: підвищена втомлюваність, анорексія, біль у грудях, набряки, нездужання, астенія, припливи, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Зміни з боку лабораторних показників: лімфоцитопенія, еозинофілія, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, бікарбонату, відхилення рівня натрію, підвищення білірубіну, креатиніну та сечовини в крові, підвищення рівня хлориду, глюкози, а також зміни рівня калію у крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 6 або 10 капсул у блістері, 1 блістер у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИМЕД®

(AZIMED®)

Состав:

действующее вещество: азитромицин;

1 капсула содержит азитромицина в перерасчете на 100 % вещество 250 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, магния стеарат;

состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е 171), желатин.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы, крышка и корпус белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Азитромицин.

Код АТХ J01F A10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

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

Механизм резистентности.

Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus*

faecalis и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности необходима, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, когда эффективность препарата при лечении по крайней мере некоторых типов инфекций, является сомнительной.

Спектр антимикробного действия азитромицина

<u>Обычно чувствительные виды</u>
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллинчувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллинчувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаэробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Другие микроорганизмы
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Виды, которые могут приобретать резистентность
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i> с промежуточной чувствительностью к пенициллину и метициллинрезистентный
<u>Резистентные организмы</u>
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, MRSE*

Анаэробные бактерии

Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>
--

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

Фармакокинетика.

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

При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. В фармакокинетических исследованиях было показано, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме крови, что свидетельствует о сильном связывании препарата с тканями.

Связывание с белками сыворотки крови варьирует в зависимости от плазменных концентраций и составляет от 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл в сыворотке крови. Воображаемый объем распределения в состоянии равновесия (VV_{ss}) составляет 31,1 л/кг. Конечный период плазменного полувыведения полностью отражает период полувыведения с тканей на протяжении 2-4 дней.

Примерно 12 % внутривенной дозы азитромицина выделяются неизменными с мочой на протяжении следующих 3 дней. Особенно высокие концентрации неизменного азитромицина были выявлены в желчи человека. Также в желчи были выявлены 10 метаболитов, которые образовывались с помощью N- и O-деметилирования, гидроксирования колец дезоамина и агликона, и расщепления кладинозы конъюгата. Сравнение результатов жидкостной хроматографии и микробиологических анализов показало, что метаболиты азитромицина не являются микробиологически активными.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекции, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:

- 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, передаваемые половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу, к любому другому компоненту препарата или к другим макролидным и кетолидным антибиотикам.

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 лекарствами, которые могут удлинять интервал QT.

Антациды. При изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина вообще 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 через 2 часа после приема антацидов.

Цетиризин. У здоровых добровольцев при одновременном применении азитромицина на протяжении 5 дней с цетиризином 20 мг с состоянием равновесия не наблюдались явления фармакокинетического взаимодействия или существенного изменения интервала QT.

Диданозин. При одновременном применении суточных доз в 1200 мг азитромицина с диданозином не было выявлено влияния на фармакокинетику диданозина, в сравнении с плацебо.

Дигоксин. Сообщалось, 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. Одноразовые дозы 1000 мг и 1200 мг или 600 мг многократные дозы азитромицина не влияли 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.

Спорынья. Учитывая теоретическую возможность 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, что наблюдается с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию и инактивацию печеночного цитохрома P450 через цитохром-метаболитный комплекс.

Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и следующих препаратов, метаболизм которых в значительной мере происходит при участии 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 ГМГ КоА-редуктазы).

Карбамазепин. В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров 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 изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, назначенного здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период были получены сообщения про потенцирование 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. Некоторые из родственных макролидных антибиотиков влияют на метаболизм циклоспорина. Поскольку 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 лекарств. Если комбинированное лечение считается оправданным, необходимо проводить тщательный мониторинг уровней циклоспорина и, соответственно, регулировать дозировку.

Эфавиренц. Одновременное применение однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца ежедневно на протяжении 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 3 раза в сутки на протяжении 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 на протяжении 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 нужды в регулировке 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 употреблением 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 на протяжении 3 дней) на значения 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.

Теофиллин. Отсутствуют данные о клинически существенном фармакокинетическом взаимодействии при одновременном применении азитромицина и теофиллина.

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

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

Особенности применения.

Аллергические реакции.

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

Нарушение функции печени.

Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, следует с осторожностью назначать азитромицин пациентам с серьезными

заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, что вызывает опасное для жизни нарушение функции печени, при приеме азитромицина. Возможно, некоторые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли другие гепатотоксичные лекарственные средства.

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

В случае определения нарушений функции печени применение азитромицина следует прекратить.

Спорынья. У пациентов, принимавших производные спорыньи, одновременный прием с макролидными антибиотиками способствовал быстрому развитию эрготизма. Данные, подтверждающие взаимодействие между производными спорыньи и азитромицином, отсутствуют. Однако вследствие теоретической возможности развития эрготизма, азитромицином следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Суперинфекции.

Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется проводить наблюдение признаков суперинфекции, вызванной нечувствительными микроорганизмами, в том числе грибами.

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

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию CDAD. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и требовать проведения колэктомии. Необходимо учитывать возможность развития CDAD у всех пациентов с диареей, вызванной применением антибиотиков. Необходимо тщательное ведение истории болезни, поскольку, как сообщалось, CDAD может иметь место на протяжении 2 месяцев после приема антибактериальных препаратов.

Нарушение функции почек.

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

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, которые повышают 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 удлиненной сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам:

- с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- которые поточно проходят лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал QT, например, антиаритмические препараты классов IA (квинидин и прокаинамид) и III (дофетидил, 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 гипомагниемии;
- с клинически релевантной брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис.

Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, которые получали терапию азитромицином.

Стрептококковые инфекции.

Азитромицин в общем эффективен в лечении стрептококковой инфекции в ротоглотке, относительно профилактики ревматической атаки, нет никаких данных, демонстрирующих эффективность азитромицина. Антимикробный препарат с анаэробной активностью необходимо принимать в комбинации с азитромицином, если предполагается, что анаэробные микроорганизмы обуславливают развитие инфекции.

Другое.

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у детей не установлены.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Исследования влияния на репродуктивную функцию животных были проведены при введении доз, отвечающих умеренно токсичным дозам для материнского организма. В этих исследованиях не было получено доказательств токсического влияния азитромицина на плод. Однако отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин. Поскольку исследования влияния на репродуктивную функцию животных не всегда соответствуют эффекту у человека, азитромицин следует назначать в период беременности только по жизненным показаниям.

Кормление грудью.

Сообщалось, что азитромицин проникает в молоко человека, но соответственных 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.

Исследования 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.

При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами необходимо учитывать возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы и органов чувств, таких как головокружение, сонливость, нарушение зрения.

Способ применения и дозы.

Препарат применять внутрь 1 раз в сутки за 1 час до еды или через 2 часа после еды, поскольку одновременный прием с пищей нарушает всасывание азитромицина.

При применении капсулы не вскрывать и не делить!

Взрослым, людям пожилого возраста и детям с массой тела больше 45 кг:

– при инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, кожи и мягких тканей (кроме хронической мигрирующей эритемы) общая доза азитромицина составляет 1500 мг: 500 мг (2 капсулы за 1 прием) в сутки на протяжении 3-х дней;

– при мигрирующей эритеме общая доза азитромицина составляет 3 г: 1 раз в сутки на протяжении 5 дней: 1-й день – 1 г (4 капсулы по 250 мг за один прием), со 2-го по 5-й день – по 500 мг (2 капсулы по 250 мг за один прием);

– при инфекциях, передающихся половым путем, общая доза азитромицина составляет: 1 г однократно (4 капсулы по 250 мг за один прием).

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

Людам пожилого возраста нет необходимости менять дозировку препарата.

Пациенты пожилого возраста.

Людам пожилого возраста нет необходимости менять дозу препарата. Поскольку пациенты пожилого возраста могут принадлежать к группам риска нарушений электрической проводимости сердца, рекомендовано придерживаться осторожности при применении азитромицина, в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии *torsade de pointes*.

Почечная недостаточность.

У пациентов с незначительным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) нет необходимости менять дозировку препарата. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин).

Печеночная недостаточность.

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с серьезными заболеваниями печени. Исследований, связанных с лечением таких пациентов, применяющих азитромицин, не проводилось.

Дети.

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

Передозировка.

При передозировке азитромицином могут наблюдаться такие же побочные реакции, как и при приеме обычных терапевтических доз. Они могут включать диарею, тошноту, рвоту, обратимую потерю слуха.

Лечение: прием активированного угля и проведение симптоматической терапии, направленной на поддержку жизненных функций организма.

Побочные реакции.

Обычно азитромицин переносится хорошо. При приеме препаратов азитромицина отмечались следующие побочные реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: уведомлялось о случаях возникновения ощущения сердцебиения, palpitations, пароксизмальных желудочковых тахикардий типа "пируэт", аритмий, включая желудочковые тахикардии и развитие артериальной гипотензии.

Со стороны пищеварительного тракта: сухость во рту, язвы ротовой полости, гиперсекреция слюны, отрыжка, дисфагия, тошнота, диарея, боль в животе, метеоризм, рвота, диспепсия, гастрит, запор, псевдомембранозный колит, панкреатит, изменения цвета языка.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, нарушения функции печени, возникновение печеночной недостаточности, которая редко приводит к летальному исходу, фульминантный и некротический гепатит, холестатическая желтуха.

Неврологические нарушения: головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия, гипестезия, сонливость, бессонница, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, anosmia, ageusia, parosmia, миастения гравис.

Психические нарушения: нервозность, тревожное возбуждение, агрессивность и тревога, беспокойство, делирий, галлюцинации.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: нарушения слуха, включая глухоту, звон в ушах, вертиго.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны органов дыхания: диспноэ, носовое кровотечение, пневмония, фарингит, нарушение функции дыхания, ринит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, дерматит, сухость кожи, гипергидроз, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в суставах, остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, боль в почках, острая почечная недостаточность и интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: маточное кровотечение, тестикулярные нарушения.

Инфекции и инвазии: кандидоз, в том числе кандидоз ротовой полости; вагинальная инфекция; грибковая инфекция, бактериальная инфекция, гастроэнтерит.

Аллергические реакции: повышенная чувствительность, анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Системные нарушения: повышенная утомляемость, анорексия, боль в груди, отеки, недомогания, астения, приливы, отек лица, гипертермия, боль, периферический отек.

Изменения со стороны лабораторных показателей: лимфоцитопения, эозинофилия, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов, повышение уровня тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, уменьшение количества бикарбонатов крови, повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, бикарбоната, отклонение уровня натрия, повышение билирубина, креатинина и мочевины в крови, повышение уровня хлорида, глюкозы, а также изменения уровня калия в крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Срок годности. 3 года.

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

Упаковка. По 6 или 10 капсул в блистере, 1 блистер в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

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