

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИЦИН® (AZICIN)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка містить азитроміцину дигідрату у перерахуванні на азитроміцин 500 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, натрію лаурилсульфат, повідон, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, тальк, макрогол 4000, сепіфілм 752 білий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, довгастої форми, з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та 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 та запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів. Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна

резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичних стрептококів групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину:

Чутливі види
<i>Аеробні грампозитивні бактерії</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)
<i>Аеробні грамнегативні бактерії</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Анаеробні бактерії</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i> (види)
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Інші бактерії</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
<i>Аеробні грампозитивні бактерії</i>

Streptococcus pneumoniae (з проміжною чутливістю до пеніциліну, пеніцилінрезистентний)

Вродженорезистентні види

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecalis

Стафілококи MRSA, MRSE* (метицилінрезистентний золотистий стафілокок)

Анаеробні бактерії

Група бактероїдів *Bacteroides fragilis*

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

Фармакокінетика.

Біодоступність азитроміцину після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому лікарського засобу. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. Фармакокінетичні дослідження показали, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування лікарського засобу з тканинами.

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

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

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяється у незмінному вигляді з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, 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, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

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

Противоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, а також до інших компонентів лікарського засобу або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або кетолідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, нирок.
- Не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків через теоретичну можливість ерготизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю застосовувати азитроміцин разом з іншими лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»).

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 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

Цетиризин. У здорових добровольців одночасне застосування у п'ятиденному курсі азитроміцину з 20 мг цетиризину у рівноважному стані не призводило до фармакокінетичної взаємодії та суттєвих змін інтервалу QT.

Диданозин. Одночасне застосування 1200 мг/добу азитроміцину з 400 мг/добу диданозину у 6 ВІЛ-позитивних пацієнтів не виявило впливу на фармакокінетику диданозину в рівноважному стані порівняно з плацебо.

Дигоксин та колхіцин. Супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, із субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин та колхіцин, призводить до підвищеного рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Тому при супутньому застосуванні азитроміцину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину та колхіцину в сироватці крові.

Зидовудин. Одночасне застосування азитроміцину (одноразові дози 1000 мг та багаторазові дози 1200 мг або 600 мг дози) проявляє незначний вплив на плазмову фармакокінетику або виведення з сечею зидовудину чи його глюкуронідного метаболіту. Однак застосування азитроміцину спричиняло збільшення концентрацій фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у мононуклеарах периферичної крові. Клінічне значення цього факту невідоме, але він може виявитися корисним для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що лікарський засіб не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Похідні ріжків. Враховуючи теоретичну можливість виникнення ерготизму, не слід одночасно застосовувати азитроміцин з похідними ріжків.

Були проведені фармакокінетичні дослідження одночасного застосування азитроміцину і лікарських засобів, метаболізм яких відбувається з участю цитохрому Р450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) та азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази). Проте у постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, що застосовували азитроміцин зі статинами.

Карбамазепін. У ході фармакокінетичних досліджень з участю здорових добровольців не було виявлено суттєвого впливу на концентрацію карбамазепіну та його активного метаболіту у плазмі крові у пацієнтів, які отримували одночасно азитроміцин.

Циметидин. У ході фармакокінетичних досліджень впливу разової дози циметидину на фармакокінетику азитроміцину не було виявлено змін

у фармакокінетиці азитроміцину за умови застосування циметидину за 2 години до прийому азитроміцину.

Пероральні антикоагулянти кумаринового типу. Азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект однократної дози (15 мг) варфарину у здорових добровольців. Повідомлялося про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і пероральних антикоагулянтів кумаринового типу. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти кумаринового типу.

Циклоспорин. У ході фармакокінетичного дослідження з участю здорових добровольців, які протягом 3 днів приймали азитроміцин у дозі 500 мг/добу перорально, а потім прийняли разову дозу 10 мг/кг циклоспорину, було виявлено достовірне підвищення значень C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід бути обережним, розглядаючи одночасне призначення цих лікарських засобів. Якщо таке одночасне застосування є необхідним, слід проводити моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно корегувати дозу.

Ефавіренц. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щодоби протягом 7 днів не спричиняло будь-яких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Флуконазол. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не змінювало фармакокінетику разової дози 800 мг флуконазолу. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте при цьому спостерігали зниження C_{max} азитроміцину (на 18 %), що не мало клінічного значення.

Індиनावір. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняло статистично достовірного впливу на фармакокінетику індиनावіру, який призначали по 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон. Азитроміцин не проявляє суттєвого впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. Одночасне застосування 500 мг азитроміцину на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значимих змін фармакокінетики і фармакодинаміки, при застосуванні разової дози 15 мг мідазоламу.

Нелфінавір. Застосування нелфінавіру спричиняє збільшення концентрацій азитроміцину у сироватці крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливає на концентрацію цих лікарських засобів у сироватці крові. При одночасному застосуванні азитроміцину і рифабутину спостерігалися випадки нейтропенії. Хоча нейтропенія асоціювалася із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок із застосуванням комбінації з азитроміцином не був встановлений.

Силденафіл. У здорових добровольців-чоловіків не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг щодоби протягом 3 днів) на значення AUC і C_{\max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Терфенадин. Під час фармакокінетичних досліджень не повідомляли про докази взаємодії між азитроміцином і терфенадином. Повідомляли про поодинокі випадки, коли можливість такої взаємодії не можна було виключити повністю; однак не було жодного конкретного доказу, що така взаємодія була.

Теофілін. Доказів клінічно вагомої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину та теофіліну здоровими добровольцями отримано не було.

Триазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг в 1-й день і 250 мг на 2-й день з 0,125 мг триазоламу на 2-й день не спричиняло суттєвого впливу на фармакокінетичні показники триазоламу порівняно з триазоламом та плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з 1200 мг азитроміцину на 7-ий день не спричиняло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Концентрації азитроміцину у сироватці крові були близькі до концентрацій, які спостерігалися у ході інших досліджень.

Доксорубіцин. Клінічних досліджень взаємодії між лікарськими засобами для азитроміцину і доксорубіцину не проводили. Клінічна значущість цих доклінічних досліджень невідома.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. У рідкісних випадках повідомляли, що азитроміцин зумовлює серйозні алергічні реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом метаболізму азитроміцину, слід з особливою обережністю застосовувати азитроміцин пацієнтам з печінковою недостатністю.

Необхідно проводити контроль функції печінки у разі розвитку симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч та 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.

Порушення серцевого ритму. Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалось при лікуванні іншими макролідними антибіотиками, у тому числі азитроміцином. Оскільки стани, які супроводжуються підвищеним ризиком шлуночкових аритмій (включаючи *torsade de pointes*), можуть призвести до зупинки серця, азитроміцин слід призначати з обережністю пацієнтам з існуючими проаритмічними станами (особливо жінкам і пацієнтам літнього віку), зокрема пацієнтам:

- із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що, як відомо, подовжують інтервал QT, таких як, антиаритмічні лікарські засоби класів IA і III, цизаприд і терфенадин;
- з порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний для лікування запальних захворювань ротоглотки, спричинених стрептококом, але немає жодних даних, що демонструють ефективність азитроміцину для профілактики гострого ревматичного поліартриту.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибактеріальними лікарськими засобами, існує можливість виникнення суперінфекції (мікозів).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомляли про випадки виникнення діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукують токсини А і В, які сприяють розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Можливість розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*, слід брати до уваги в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *C. difficile* діарея може розвинутися через 2 місяці після прийому антибактеріальних лікарських засобів.

Під час застосування лікарського засобу не слід вживати спиртні напої.

АЗИЦИН® містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин були виконані 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 знижався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

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

Враховуючи можливість розвитку таких побічних реакцій як запаморочення, сонливість, порушення зору, не рекомендується застосовувати лікарський засіб при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

АЗИЦИН® застосовувати дорослим і дітям з масою тіла більше 45 кг.

Азитроміцин приймати внутрішньо 1 раз на добу, не менше ніж за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі.

При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (крім хронічної мігруючої еритеми): 500 мг (1 таблетка) 1 раз на добу протягом 3 днів.

При акне вульгаріс рекомендована загальна доза азитроміцину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 таблетка по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого – 1 таблетку по 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тижнів. Дозу другого тижня слід приймати через сім днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів.

При мігруючій еритемі: у 1-й день – 1 г на добу (2 таблетки за 1 раз), з 2-го по 5-й день – 500 мг (1 таблетка) на добу.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом: 1 г (2 таблетки) одноразово. Курсова доза – 1 г.

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

При нирковій недостатності з незначною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що й для пацієнтів із нормальною функцією

нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

При печінковій недостатності лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю. Досліджень, пов'язаних з лікуванням таких пацієнтів із застосуванням азитроміцину, не проводилося.

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

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.

АЗИЦИН® у даній лікарській формі застосовувати дітям з масою тіла більше 45 кг.

Дітям та масою тіла менше 45 кг рекомендується застосовувати азитроміцин в іншій лікарській формі.

Передозування.

Симптоми: можливі симптоми загальної інтоксикації, розлади слуху, біль у животі, сильна нудота, блювання, діарея.

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

Побічні реакції.

У нижченаведеній таблиці приведені побічні реакції, визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження, при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до системно-органного класу та частотності. Небажані реакції, зареєстровані в період постмаркетингового спостереження, виділені *курсивом*. Групи за частотою проявів визначали за допомогою

такої шкали: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна визначити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

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

Системно-органний клас	Небажана реакція	Частота
<i>Інфекції та інвазії</i>	Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт	Нечасто
	<i>Псевдомембранозний коліт</i>	Невідомо
<i>З боку системи крові і лімфатичної системи</i>	Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія	Нечасто
	<i>Тромбоцитопенія, гемолітична анемія</i>	Невідомо
<i>З боку імунної системи</i>	Ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості	Нечасто
	<i>Анафілактична реакція</i>	Невідомо
<i>З боку обміну речовин</i>	Анорексія	Часто
<i>З боку психіки</i>	Нервозність, безсоння	Нечасто
	Ажитація	Рідко
	<i>Агресивність, неспокій, делірій, галюцинації</i>	Невідомо
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль	Часто
	Запаморочення, сонливість, дисгевзія, парестезія	Нечасто
	<i>Непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, агевзія, паросмія, міастенія гравіс</i>	Невідомо
<i>З боку органів зору</i>	Зорові розлади	Нечасто
<i>З боку органів слуху</i>	Порушення слуху, вертиго	Нечасто
	<i>Погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах</i>	Невідомо
<i>З боку серця</i>	Пальпітація	Нечасто
	<i>Тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de</i>	Невідомо

	<i>pointes</i>), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ	
З боку судин	Припливи	Нечасто
	Артеріальна гіпотензія	Невідомо
З боку респіраторної системи	Диспное, носова кровотеча	Нечасто
З боку травного тракту	Діарея	Дуже часто
	Блювання, біль у животі, нудота	Часто
	Запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини	Нечасто
	Панкреатит, зміна кольору язика	Невідомо
З боку гепатобіліарної системи	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця	Рідко
	Печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит	Невідомо
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	Нечасто
	Фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз	Рідко
	Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами	Невідомо
З боку скелетно-м'язової системи	Остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї	Нечасто
	Артралгія	Невідомо
З боку сечовидільної системи	Дизурія, біль у нирках	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит	Невідомо
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Маткова кровотеча, тестикулярні порушення	Нечасто
Загальні порушення та місцеві реакції	Набряк, астенія, нездужання, втома, набряк обличчя, біль у грудях, гіпертермія, біль, периферичний набряк	Нечасто
Лабораторні показники	Знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня	Часто

	базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	
	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 рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію	Нечасто
Ураження та отруєння	Ускладнення після процедури	Нечасто

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 швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії:

Системно-органний клас	Небажана реакція	Частота
<i>З боку обміну речовин</i>	Анорексія	Часто
<i>З боку психіки</i>	Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія	Часто
	Гіпестезія	Нечасто
<i>З боку органів зору</i>	Погіршення зору	Часто
<i>З боку органів слуху</i>	Глухота	Часто
	Погіршення слуху, дзвін у вухах	Нечасто
<i>З боку серця</i>	Пальпітація	Нечасто
<i>З боку травного тракту</i>	Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення	Дуже часто
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Гепатит	Нечасто
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висипання, свербіж	Часто
	Синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість	Нечасто

<i>З боку скелетно-м'язової системи</i>	Артралгія	Часто
<i>Загальні порушення та місцеві реакції</i>	Підвищена втомлюваність	Часто
	Астенія, нездужання	Нечасто

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 3 таблетки у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИЦИН®

(AZICIN)

Состав:

действующее вещество: azithromycin;

1 таблетка содержит азитромицина дигидрата в пересчете на азитромицин 500 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, тальк, макрогол 4000, сепифилм 752 белый.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета, удлиненной формы, с двояковыпуклой поверхностью.

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, имеющих широкий спектр антимикробного действия. Механизм действия азитромицина состоит в ингибировании синтеза бактериального белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом и предотвращения транслокации пептидов при отсутствии влияния на синтез полинуклеотидов. Резистентность к азитромицину может быть врожденной или приобретенной. Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитических стрептококков группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Спектр антимикробного действия азитромицина:

Чувствительные виды
<i>Аэробные грампозитивные бактерии</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллинчувствительный)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллинчувствительный)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)
<i>Аэробные грамотригативные бактерии</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Анаэробные бактерии</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i> (виды)
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Другие бактерии</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Виды, приобретающие резистентность в единичных случаях
Аэробные грампозитивные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (с промежуточной чувствительностью к пенициллину, пенициллинрезистентный)
Врожденнорезистентные виды
Аэробные грамотригативные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, MRSE* (метициллинрезистентный золотистый стафилококк)
Анаэробные бактерии
Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Фармакокинетика.

Биодоступность азитромицина после перорального приема составляет приблизительно 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2-3 часа после приема лекарственного средства. При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. Фармакокинетические исследования показали, что концентрации азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме крови, что свидетельствует о сильном связывании лекарственного средства с тканями.

Связывание с белками сыворотки варьирует в зависимости от плазменной концентрации и составляет от 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл в сыворотке крови. Условный объем распределения в равновесном состоянии (V_{VSS}) составлял 31,1 л/кг.

Конечный период плазменного полувыведения полностью отражает период полувыведения из тканей в течение 2-4 дней.

Примерно 12 % внутривенной дозы азитромицина выделяется в неизменном виде с мочой в течение последующих трех дней. Особенно

высокие концентрации неизмененного азитромицина были выявлены в желчи человека. Также в желчи было выявлено десять метаболитов, образовывавшихся с помощью N- и O-деметилования, гидроксирования колец дезозамина 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 микроорганизмами, чувствительными к азитромицину:

- инфекции ЛОР-органов (бактериальный фарингит / тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции дыхательных путей (бактериальный бронхит, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы, акне вульгарис (угри обычные) средней степени тяжести;
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к азитромицину, а также к другим компонентам лекарственного средства или к любому другому антибиотику группы макролидов или кетолидов.
- Тяжелые нарушения функции печени, почек.
- Не следует применять одновременно с производными спорыньи из-за теоретической возможности эрготизма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

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

Антациды. При изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина в общем не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшались примерно на 25%. Не следует принимать одновременно азитромицин и антациды.

Цетиризин. У здоровых добровольцев одновременное применение в пятидневном курсе азитромицина с 20 мг цетиризина в равновесном состоянии не приводило к фармакинетическому взаимодействию и существенным изменениям интервала QT.

Диданозин. Одновременное применение 1200 мг/сутки азитромицина с 400 мг/сутки диданозина у 6 ВИЧ-положительных пациентов не выявило влияние на фармакокинетику диданозина в равновесном состоянии по сравнению с плацебо.

Дигоксин и колхицин. Сопутствующее применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышенному уровню субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Поэтому при сопутствующем применении азитромицина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина и колхицина в сыворотке крови.

Зидовудин. Одновременное применение азитромицина (одноразовые дозы 1000 мг и многократные дозы 1200 мг или 600 мг дозы) оказывает незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта неизвестно, но он может оказаться полезным для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считается, что лекарственное средство не имеет фармакокинетического взаимодействия с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию цитохрома P450 через цитохром-метаболитный комплекс.

Производные спорыньи. Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, не следует одновременно применять азитромицин с производными спорыньи.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и лекарственных средств, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450.

Аторвастатин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентрации аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования HMG CoA-редуктазы). Однако в постмаркетинговый период было зарегистрировано случаи рабдомиолиза у пациентов, которые применяли азитромицин со статинами.

Карбамазепин. В ходе фармакокинетических исследований с участием здоровых добровольцев не было выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.

Циметидин. В ходе фармакокинетических исследований влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не было выявлено изменений фармакокинетики азитромицина при условии применения циметидина за 2 часа до приема азитромицина.

Пероральные антикоагулянты кумаринового типа. Азитромицин не изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы (15 мг) варфарина у здоровых добровольцев. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов кумаринового типа. Хотя причинная связь установлена не была, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, которые получают пероральные антикоагулянты кумаринового типа.

Циклоспорин. В ходе фармакокинетического исследования с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут перорально, а затем приняли разовую дозу 10 мг/кг циклоспорина, было выявлено достоверное повышение значений C_{max} и AUC_{0-5} циклоспорина. Поэтому следует быть осторожным, рассматривая одновременное назначение этих лекарственных средств. Если такое одновременное применение необходимо, следует проводить мониторинг уровней циклоспорина и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренц. Одновременное применение разовой дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца ежедневно в течение 7 дней не вызывало каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Флуконазол. Одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не изменяло фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18 %), что не имело клинического значения.

Индинавир. Одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который назначали по 800 мг 3 раза в сутки 5 дней.

Метилпреднизолон. Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам. Одновременное применение 500 мг азитромицина в течение 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики разовой дозы 15 мг мидазолама.

Нелфинавир. Применение нелфинавира вызывает увеличение концентраций азитромицина в сыворотке крови. Хотя коррекция дозы азитромицина при одновременном применении с нелфинавиром не рекомендуется, оправдан тщательный мониторинг известных побочных эффектов азитромицина.

Рифабутин. Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию этих лекарственных средств в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина наблюдались случаи нейтропении. Хотя нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинная связь с применением комбинации с азитромицином не была установлена.

Силденафил. У здоровых добровольцев-мужчин не было получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значение AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин. В ходе фармакокинетических исследований не сообщали о доказательствах взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщали о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью; однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.

Теофиллин. Доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении азитромицина и теофиллина здоровым добровольцам получено не было.

Триазолам. Одновременное применение азитромицина 500 мг в 1-й день и 250 мг на 2-й день с 0,125 мг триазолама на 2-й день не вызывало существенного влияния на фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с триазоламом и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с 1200 мг азитромицина на 7-ой день не вызывало существенного влияния на максимальные концентрации, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови были близки к концентрациям, которые наблюдались в ходе других исследований.

Доксорубин. Клинические исследования взаимодействия между лекарственными средствами для азитромицина и доксорубина не проводили. Клиническая значимость доклинических исследований неизвестна.

Особенности применения.

Аллергические реакции. В редких случаях сообщалось о том, что азитромицин приводит к серьезным аллергическим реакциям, таким как ангионевротический отек и анафилаксия (в единичных случаях – с летальным исходом), дерматологические реакции, в том числе острый генерализованный экзантематозный пустулез. Некоторые из этих реакций обусловили развитие рецидивных симптомов и требовали более продолжительного наблюдения и лечения.

Нарушение функции печени. Поскольку печень является основным путем метаболизма азитромицина, следует с особой осторожностью применять азитромицин пациентам с печеночной недостаточностью.

Необходимо проводить контроль функции печени в случае развития симптомов дисфункции печени, например астении, которая быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям 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 % увеличение системной экспозиции азитромицина.

Нарушение сердечного ритма. Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающее риск развития сердечной аритмии и трепетания-мерцания желудочков, наблюдалось при лечении другими макролидными антибиотиками, в том числе азитромицином. Поскольку состояния, сопровождающиеся повышенным риском желудочковых аритмий (включая *torsade de pointes*), могут привести к остановке сердца, азитромицин следует назначать с осторожностью пациентам с существующими проаритмическими состояниями (особенно женщинам и пациентам пожилого возраста), в частности пациентам:

- с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- которые сейчас проходят лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал QT, таких как, антиаритмические лекарственные средства классов IA и III, цизаприд и терфенадин;
- с нарушениями электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипوماгнемии;
- с клинически релевантной брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

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

Стрептококковые инфекции. Азитромицин в целом эффективен в лечении воспалительных заболеваний ротоглотки, вызванных стрептококком, но нет никаких данных, демонстрирующих эффективность азитромицина в профилактике острого ревматического полиартрита.

Суперинфекции. Как и в случае с другими антибактериальными лекарственными средствами, существует возможность возникновения суперинфекции (микозов).

При применении почти всех антибактериальных средств, включая азитромицин, сообщали о случаях возникновения диареи, связанной с *C. difficile*. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстого кишечника, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцируют токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, связанной с *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, которые продуцируют гипертоксин, повышают уровень заболеваемости, поскольку эти инфекции могут быть устойчивыми к антибактериальной терапии и могут стать причиной колэктомии. Возможность развития диареи, связанной с *C. difficile*, следует учитывать у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков. Необходимо внимательно анализировать анамнез, поскольку сообщалось, что связанная с *C. difficile* диарея может развиваться через 2 месяца после приема антибактериальных лекарственных средств.

Во время применения лекарственного средства не следует употреблять спиртные напитки.

АЗИЦИН® содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Исследования влияния на репродуктивную функцию животных были выполнены при введении доз, соответствующих умеренно токсическим 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 грудное молоко, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводилось. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность.

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

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

Учитывая возможность развития побочных реакций, таких как головокружение, сонливость, нарушение зрения, не рекомендуется применять лекарственное средство при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

АЗИЦИН® применять взрослым и детям с массой тела больше 45 кг.

Азитромицин принимать внутрь 1 раз в сутки, не менее чем за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

При инфекциях ЛОР-органов, дыхательных путей, кожи и мягких тканей (кроме хронической мигрирующей эритемы): 500 мг (1 таблетка) в сутки в течение 3 дней.

При *акне вульгарис* рекомендованная общая доза азитромицина составляет 6 г, которую следует принимать по следующей схеме: 1 таблетка по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней, после чего – 1 таблетка по 500 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель. Дозу второй недели следует принимать через семь дней после первого приема таблетки, а 8 последующих доз следует принимать с интервалами в 7 дней.

При мигрирующей эритеме: в 1-й день – 1 г в сутки (2 таблетки за 1 раз), со 2-го по 5-й день – 500 мг (1 таблетка) в сутки.

При инфекциях, передающихся половым путем: 1 г (2 таблетки) однократно. Курсовая доза – 1 г.

В случае пропуска приема 1 дозы лекарственного средства пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с интервалом 24 часа.

При почечной недостаточности с незначительной дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) можно использовать те же дозировки, что и для пациентов с нормальной функцией почек. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин).

При печеночной недостаточности лекарственное средство не следует применять пациентам с тяжелыми заболеваниями печени, поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью. Исследований, связанных с лечением таких пациентов с применением азитромицина, не проводилось.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

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

Дети.

АЗИЦИН® в данной лекарственной форме применять детям с массой тела больше 45 кг.

Детям с массой тела меньше 45 кг рекомендуется применять азитромицин в другой лекарственной форме.

Передозировка.

Симптомы: возможны симптомы общей интоксикации, расстройства слуха, боль в животе, сильная тошнота, рвота, диарея.

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

Побочные реакции.

В нижеприведенной таблице приведены побочные реакции, определенные с помощью клинических исследований и в период постмаркетингового наблюдения, при применении всех лекарственных форм азитромицина в соответствии с системно-органном классом и частотностью. Нежелательные реакции, зарегистрированные в период постмаркетингового наблюдения, выделены курсивом. Группы по частоте проявлений определяли с помощью такой шкалы: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным). В пределах каждой группы по частоте проявлений нежелательные явления отмечены в порядке уменьшения их тяжести.

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

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Кандидоз, оральные кандидоз, влажные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушение функции дыхания, ринит	Нечасто
	<i>Псевдомембранозный колит</i>	Неизвестно
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия	Нечасто
	<i>Тромбоцитопения, гемолитическая анемия</i>	Неизвестно
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Ангioneвротический отек, реакции повышенной чувствительности	Нечасто
	<i>Анафилактическая реакция</i>	Неизвестно
<i>Со стороны обмена веществ</i>	Анорексия	Часто
<i>Со стороны психики</i>	Нервозность, бессонница	Нечасто
	Ажитация	Редко
	<i>Агрессивность, беспокойство, делирий, галлюцинации</i>	Неизвестно
<i>Со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Часто
	Головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезии	Нечасто

	Обморок, судороги, гипестезия, психомоторная повышенная активность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения гравис	Неизвестно
Со стороны органов зрения	Зрительные расстройства	Нечасто
Со стороны органов слуха	Нарушение слуха, вертиго	Нечасто
	Ухудшение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах	Неизвестно
Со стороны сердца	Пальпитация	Нечасто
	Трепетание-мерцание желудочков (<i>torsade de pointes</i>), аритмия, включая желудочковую тахикардию, увеличение QT-интервала на ЭКГ	Неизвестно
Со стороны сосудов	Приливы	Нечасто
	Артериальная гипотензия	Неизвестно
Со стороны респираторной системы	Диспноэ, носовое кровотечение	Нечасто
Со стороны пищеварительного тракта	Диарея	Очень часто
	Рвота, боль в животе, тошнота	Часто
	Запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны	Нечасто
	Панкреатит, изменение цвета языка	Неизвестно
Со стороны гепатобилиарной системы	Нарушение функции печени, холестатическая желтуха	Редко
	Печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), фульминантный гепатит, некротический гепатит	Неизвестно
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз	Нечасто
	Фоточувствительность, острый генерализованный экзантематозный пустулез	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами	Неизвестно

Со стороны скелетно-мышечной системы	Остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее	Нечасто
	Артралгия	Неизвестно
Со стороны мочевыделительной системы	Дизурия, боль в почках	Нечасто
	Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит	Неизвестно
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Маточное кровотечение, тестикулярные нарушения	Нечасто
Общие нарушения и местные реакции	Отек, астения, недомогание, усталость, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, периферические отеки	Нечасто
Лабораторные показатели	Пониженное количество лимфоцитов, повышенное количество эозинофилов, снижен уровень бикарбоната крови, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов	Часто
	Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень билирубина в крови, повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень креатинина в крови, изменения показателей калия в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня хлорида, повышение уровня глюкозы, повышение уровня тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, повышение уровня бикарбоната, отклонение уровня натрия	Нечасто
Поражения и отравления	Осложнения после процедуры	Нечасто

Информация о побочных эффектах, которые, возможно, связаны с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*, базируется на данных клинических исследований и наблюдений в постмаркетинговый период. Эти нежелательные реакции отличаются по типу или по частоте от тех, о которых сообщалось при применении быстродействующих лекарственных форм и лекарственных форм длительного действия:

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
-------------------------	-----------------------	---------

<i>Со стороны обмена веществ</i>	Анорексия	Часто
<i>Со стороны психики</i>	Головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия	Часто
	Гипестезия	Нечасто
<i>Со стороны органов зрения</i>	Ухудшение зрения	Часто
<i>Со стороны органов слуха</i>	Глухота	Часто
	Ухудшение слуха, звон в ушах	Нечасто
<i>Со стороны сердца</i>	Пальпитация	Нечасто
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	Диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, частый жидкий стул	Очень часто
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	Гепатит	Нечасто
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Сыпь, зуд	Часто
	Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность	Нечасто
<i>Со стороны скелетно-мышечной системы</i>	Артралгия	Часто
<i>Общие нарушения и местные реакции</i>	Повышенная утомляемость	Часто
	Астения, недомогание	Нечасто

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка.

По 3 таблетки в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.