

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ
(AZITHROMYCIN-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;
1 капсула містить азитроміцину (у формі азитроміцину дигідрату у перерахуванні на 100 % речовину) 250 мг або 500 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (E 171), індигокармін (E 132).

Лікарська форма. Капсули.

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

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

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

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

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

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

Фармакокінетика.

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

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

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

Понад 50 % виводиться з жовчю у незміненому вигляді, приблизно 4,5 % – із сечею протягом 72 днів.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри і м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (I стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинна підодермія;
- генітальні інфекції: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові

концентрації азитроміцину зменшувались приблизно на 25 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або 2 години після прийому антациду.

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

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

Діоксин і колхіцин. Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів P-глікопротеїну, таких як діоксин і колхіцин, призводить до підвищення рівня субстрату P-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та субстрату P-глікопротеїну, такого як діоксин, необхідно враховувати можливість підвищення концентрації субстрату в сироватці крові. **Зидовудин.** Одноразові дози 1000 мг та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику або виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарх у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних нез'ясована, але може бути корисною для пацієнтів.

Похідні рибів. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними рибів 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 інактивіацію печінкового цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс.

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

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування ГМГ-КоА-редуктази).

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

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

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

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

Ефавіренц. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щоденно протягом 7 днів не спричиняло будь-якої клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії.

Флуконазол. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводить до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте спостерігалось клінічно незначне зниження C_{max} (18 %) азитроміцину.

Індінавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індінавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

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

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

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалось, відповідно, немає потреби у регулюванні дози.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалась у пацієнтів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

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

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

Теопілін. Відсутні дані щодо клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину і теопіліну.

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

Особливості застосування.

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

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки.

