

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

АЗИТРОМІЦИН ГРІНДЕКС (AZITHROMYCIN GRINDEKS)

Назва:

Активна речовина: азитроміцин (*azithromycin*);

кожна таблетка містить 500 мг азитроміцину (у вигляді дигідрату);

Додаткові речовини: крохмаль прежелатинізований, кросповідон, кальцію гідрофосфат безводний, натрію гідроксид, магнію стеарат;

Інгредієнти оболонки: гіпромелоза; титану діоксид (E 171); лактоза, моногідрат; триацетин.

Фармакологічна форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та глікопептиди. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених 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. Лікування нетяжких форм акне вульгарис.

Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Знижена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідів одночасне застосування з похідними ріжків (імовірність ерготизму).

Спосіб застосування та дози.

Для дорослих і дітей з масою тіла понад 45 кг.

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

Лікування інфекційних захворювань ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин (за винятком хронічної мігруючої еритеми): доза становить 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб.

Лікування мігруючої еритеми: у 1-й день 1 г (2 таблетки по 500 мг за 1 раз), з 2-го до 5-го дня 500 мг на добу (1 таблетка по 500 мг).

Лікування ускладненого та неускладненого уретрит/цервіцит: одноразово 1 г (2 таблетки по 500 мг). Курсова доза – 1 г.

Відсутність ефекту дії у випадку пропуску прийому дози.

Якщо пропущено дозу необхідно приймати якомога швидше, а наступні дози слід приймати з інтервалом у 24 години.

Кліренс креатиніну < 40 мл/хв – ризикова недостатність.

Пацієнтам з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну >40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Якщо було проведено жодних досліджень за участю пацієнтів з кліренсом креатиніну <40 мл/хв. Відповідно, слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

Кліренс креатиніну > 40 мл/хв – ризикова недостатність.

Тільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із важкими захворюваннями печінки.

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потребується.

е vulgaris: курсова доза становить 6 г. Рекоменується така схема лікування: у перші 3 дні призначають по 1 таблетці по 500 мг 1 раз на день, наступні 9 тижнів – по 1 таблетці по 500 мг 1 раз на тиждень, причому на другий день препарат застосовують через 7 днів після попереднього прийому. При наступному пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

Побічні реакції.

Класифікація побічних реакцій класифіковано за частотою:

дуже часто: > 10%; часто: > 1%– < 10%; нечасто: > 0,1%– < 1%; рідко: > 0,01%– < 0,1%; дуже рідко: < 0,01%; частоту побічних реакцій встановлено (у тому числі поодинокі випадки).

Побічні реакції та інвазії: нечасто – оральний кандидоз, вагінальні інфекції.

Побічні реакції до системи крові та лімфатичної системи: нечасто – еозінофілія, лейкопенія; рідко – тромбоцитопенія, політична анемія

Повідомляли про періоди транзиторної слабко вираженої нейтропенії. Однак причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

Побічні реакції до психіки: рідко – агресивність, гіперактивність, тривога та нервозність; частоту не встановлено – ажитація.

Побічні реакції до нервової системи: нечасто – запаморочення/вертиго, гіпестезія, сонливість, синкопе, головний біль, судороги (якщо виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення або втрата смаку, відчуття запахів; рідко – парестезії, астенія, безсоння; частоту не встановлено – міастенія гравіс.

Побічні реакції до органів зору: часто – порушення зору.

Побічні реакції до органів слуху: рідко – повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють погіршення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, спостерігалися порушення слуху, настання глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість із цих побічних реакцій були оборотні.

Побічні реакції до серцевої діяльності: рідко повідомлялося про сильне серцебиття, біль у грудях, аритмію, що проявляється пароксизмальною тахікардією (аналогічно з іншими макролідними антибіотиками). Рідко повідомлялося про подовження інтервалу QT та тріпотіння-мерехтінняшлуночків, артеріальну гіпотензію

Побічні реакції до травної системи: часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми); нечасто – рідкісні випадки кровоточивості, метеоризм, порушення травлення, гастрит, анорексія; рідко – запор, зміна кольору язика. Рідко повідомлялося про псевдомембранозний коліт, панкреатит.

Побічні реакції до печінки і жовчного міхура: рідко повідомлялося про гепатит та холестатичну жовтяницю, включаючи змінені показники функціональної проби печінки, а також про рідкісні випадки важкого гепатиту та дисфункції печінки, інколи з летальним наслідком; частоту не встановлено – печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

Побічні реакції до шкіри: нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання; рідко – екзантема, алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість, серйозні шкірні реакції, а саме: поліморфну еритему, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

Побічні реакції до скелетно-м'язової системи: нечасто – артралгія.

Побічні реакції до сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність.

Побічні реакції до репродуктивної системи: нечасто – вагініт.

Побічні реакції до імунної системи: рідко – анафілаксія, включаючи набряк (у рідкісних випадках з летальним наслідком), кандидоз, набряк Квінке.

Побічні реакції до загальної реакції: нечасто – втома.

Лабораторні дослідження: часто – лімфоцитопенія, зменшення кількості бікарбонатів крові; нечасто – підвищення АсАТ, АлАТ, рівня сечовини, креатиніну крові, зміни вмісту калію у крові.

Передозування.

Симптоми: оборотне порушення слуху, виражені нудота, блювання, діарея.

Лікування: необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму.

Вживання у період вагітності або годування груддю.

тність.

азитроміцин проникає крізь плаценту, однак не було виявлено шкідливого впливу препарату на плід. Відповідні і контрольовані дослідження за участю вагітних жінок не проводили. Азитроміцин може бути призначений тільки у тому випадку, якщо користь від лікування для матері перевищує ризик для плода.

Лікування груддю.

Дослідження щодо проникнення препарату у грудне молоко відсутні, таким чином, азитроміцин застосовують під час лікування груддю лише у разі відсутності адекватних альтернативних ліків.

и.

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

Близькості застосування.

Алергічні реакції. У рідкісних випадках азитроміцин може спричинити серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, не слід призначати азитроміцин пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки. Повідомлялось про випадки фульмінантного гепатиту, який спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність. Необхідно проводити контроль функції печінки у пацієнтів з ризиком розвитку симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії (швидко розвивається і супроводжується втомленістю, темною сечею, схильністю до кровотеч та печінковою енцефалопатією).

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

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-хіжіння шлуночків, спостерігались при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Цей ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовження серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування таким пацієнтам:

з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;

які наразі застосовують інші активні речовини, що подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класів IA і III (цизаприд і терфенадин);

з порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії та гіпомагніємії;

з клінічно релевантною брадикардією, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

М'язова міастенія (myasthenia gravis). Повідомлялось про загострення симптомів тяжкої міастенії або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні запальних захворювань ротоглотки, спричинених стрептококом, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці повторного ревматичного поліартриту.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, є імовірність виникнення суперінфекцій (наприклад мікозів).

Лактози містять лактозу, тому цей препарат не слід застосовувати пацієнтам із рідкісною вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом *Lapp*-лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози.

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

Тільки азитроміцин може викликати певні порушення з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»), не рекомендується застосовувати препарат, коли необхідно керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антиациди: при вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшилися на 30 %.

Азитроміцин необхідно приймати принаймні за годину до або через 2 години після прийому антациду.

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

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

Кумаринові антикоагулянти: повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумариноподібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно проводити моніторинг протромбінового часу.

Дигоксин: повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину в печінку. Відповідно у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину треба пам'ятати про можливе підвищення концентрацій дигоксину та проводити моніторинг рівня дигоксину.

Метилпреднізолон: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Терфенадин: у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. У випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати у комбінації з терфенадином.

Теофілін: азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну здоровими волонтерами. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищення рівнів теофіліну в сироватці крові.

Зидовудин: одноразові дози 1000 мг азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику та виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації нез'явленої метаболітичної форми зидовудину, клінічно активного метаболіту в мононуклеарах у периферійному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не визначена.

Нелфінавір: застосування нелфінавіру спричиняє збільшення рівноважних 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.

Диданозин: при одночасному застосуванні азитроміцину з диданозином у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

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

Важливо, що макролідні антибіотики вступають у реакцію з астемізолом, триазоламом, мідазоламом і альфентанілом. Наявність даних про взаємодії між азитроміцином і зазначеними вище засобами немає, рекомендується здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів, коли ці препарати застосовують одночасно.

Вплив азитроміцину на рівні циметидину в крові не повідомлялося.

Відміну від більшості макролідних антибіотиків, азитроміцин не чинить впливу на цитохром P450.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм резистентності.

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичним стрептококом групи A, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Чутливі

еробні грампозитивні бактерії

<i>Staphylococcus aureus</i>
метицилін-чутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
пеницилін-чутливий
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр.А)
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>Cusobacterium spp.</i> (види)
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Morphyromonas spp.</i>
інші бактерії
<i>Chlamydia trachomatis</i>
види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
з проміжною чутливістю до пеніциліну
пеницилін-резистентні
роджено резистентні організми
аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
стафілококи MRSA, MRSE (метицилін-резистентний золотистий стафілокок)
анаеробні бактерії
група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

Фармакокінетика.

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

Після прийому азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрації азитроміцину у тканинах значно вищі (в 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 98 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{SS}) становив 31,1 л/кг.

Повільний період плазмового напіввиведення повністю відповідає періоду напіввиведення з тканин протягом 2-4 днів.

Приблизно 12 % дози азитроміцину виділяються незмінними 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 і аглікону та метаболітів, що утворюються при метаболізації. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Фармацевтичні характеристики.

Фізико-хімічні властивості:

Білі, довгасті, двоопуклі таблетки з рискою з одного боку, вкриті плівковою оболонкою.

Термін придатності. 3 роки.

Застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

обігати при температурі не вище 25 °С.
обігати в недоступному для дітей місці.

Ковка.

3 таблетки у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фарма-Індустрія Фармацевтика, С.А.
PharmaIndustria Farmaceutica S.A.

Місцезнаходження.

Мартіньу ду Бішпу, Коїмбра, 3045-016, Португалія.
Martinho do Bispo, Coimbra, 3045-016, Portugal

Місцезнаходження реєстраційного посвідчення.

«Гріндекс».

Місцезнаходження.

Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.
Телефон: +371 67083205 / +371 67083505
Електронна пошта: grindeks@grindekslv

Дата останнього перегляду.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
№ _____
Регистрационное удостоверение
№ _____

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

АЗИТРОМИЦИНГРИНДЕКС
(AZITHROMYCINGRINDEKS)

Склад:
Активна речовина: азитромицин (*azithromycin*);

Таблетка содержит 500 мг азитромицина (в виде дигидрата);

Допоміжні речовини: крахмал прежелатинизированный, кросповидон, кальция гидрофосфат безводный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат;

Додаток: гипромеллоза; титана диоксид (E 171); лактоза, моногидрат; триацетин.

Фармацевтическая форма.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Макротерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, козамиды и стрептограмины. Азитромицин. Код АТС J01F A10.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к азитромицину.

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. Лечение нетяжелых форм акне вульгарис.

Инфекции, передающиеся половым путем: неосложненный и осложненный уретрит/цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу, к любому другому компоненту препарата или к другим макролидам;

Одновременное применение с производными спорыньи (вероятность эрготизма).

Способ применения и дозы.

Взрослые и дети с массой тела более 45 кг.

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

При инфекционных заболеваниях ЛОР-органов, дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением бактериальной мигрирующей эритемы); доза составляет 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 суток.

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

При осложненном и неосложненном уретрите/цервиците: однократно 1 г (2 таблетки по 500 мг). Курсовая доза – 1 г.

В случае пропуска приема дозы.

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

При почечной недостаточности.

У пациентов с незначительной дисфункцией почек (клиренс креатинина >40 мл/мин) нет необходимости изменять дозировку. Не было проведено никаких исследований с участием пациентов с клиренсом креатинина <40 мл/мин.

При почечной недостаточности, следует с осторожностью применять азитромицин таким пациентам.

При печеночной недостаточности.

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

Корректировка дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

При акне вульгарис: курсовая доза составляет 6 г. Рекомендуется следующая схема лечения: в первые 3 дня по 1 таблетке

по 500 мг 1 раз в день, следующие 9 недель – по 1 таблетке по 500 мг 1 раз в неделю, причем во вторую неделю препарат применяют через 7 дней после предыдущего приема.

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

Побочные реакции.

Побочные реакции классифицированы по частоте:

очень часто: > 10%; часто: > 1%– <10%; нечасто: > 0,1%– <1%; редко: > 0,01%– <0,1%; очень редко: <0,01%; частота не установлена (в том числе единичные случаи).

Инфекции и инвазии: нечасто – оральная кандидоз, вагинальные инфекции.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – эозинофилия, лейкопения; редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Получены единичные сообщения о периодах транзиторной слабовыраженной нейтропении. Однако причинно-следственная связь с лечением азитромицином не была подтверждена.

стороны психики: редко – агрессивность, гиперактивность, тревога и нервозность; частота не установлена – тация.

стороны нервной системы: нечасто – головокружение/вертиго, гипестезия, сонливость, синкопе, головная боль, ортог (было обнаружено, что они также вызываются другими макролидными антибиотиками), искажение или перья вкуса и обоняния; редко – парестезии, астения, бессонница; частота не установлена – миастения гравис.

стороны органов зрения: часто – нарушение зрения.

стороны органов слуха: редко – сообщалось, что макролидные антибиотики вызывают ухудшение слуха. У некоторых пациентов, принимавших азитромицин, наблюдались нарушения слуха, наступление глухоты и звон в ушах. Большинство из этих случаев связано с экспериментальными исследованиями, в которых азитромицин применяли в больших дозах в течение длительного времени. Согласно доступным отчетам о дальнейшем азитромициновом наблюдении большинство этих проблем были обратимы.

стороны сердечной деятельности: редко сообщалось о сильном сердцебиении, боли в груди, аритмии, проявляющейся в виде желудочковой тахикардии (аналогично другим макролидным антибиотикам). Редко сообщалось об удлинении интервала QT и трепетании-мерцании желудочков, артериальной гипотензии.

стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, неприятные ощущения в животе (боль, вздутие); нечасто – жидкий стул, метеоризм, нарушение пищеварения, гастрит, анорексия; редко – запор, изменение вкуса языка. Сообщалось о псевдомембранозном колите, панкреатите.

стороны печени и желчного пузыря: редко сообщалось о гепатите и холестатической желтухе, включая повышенные показатели функциональной пробы печени, а также о редких случаях тяжелого гепатита и дисфункции печени, иногда с летальным исходом; частота не установлена – печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некротический гепатит.

стороны кожи: нечасто – аллергические реакции, включая зуд и высыпания; редко – экзантема, аллергические реакции, включая ангионевротический отек, крапивницу и светочувствительность, серьезные кожные реакции, а также: полиморфную эритему, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия.

стороны мочевыделительной системы: редко – интерстициальный нефрит и острая почечная недостаточность.

стороны репродуктивной системы: нечасто – вагинит.

темные нарушения: редко – анафилаксия, включая отек (в редких случаях с летальным исходом), кандидоз, опоясывающий лишай.

общие нарушения: нечасто – усталость.

исследования: часто – лимфоцитопения, уменьшение количества бикарбонатов крови; нечасто – повышение АсАТ, АлАТ, билирубина крови, уровня мочевины, креатинина крови, изменения содержания калия в крови.

Передозировка.

симптомы: обратимое нарушение слуха, выраженные тошнота, рвота, диарея.

лечение: необходимо принять активированный уголь и проводить симптоматическую терапию, направленную на поддержание жизненных функций организма.

Изменение в период беременности или кормления грудью.

беременность.

Азитромицин проникает через плаценту, однако не было обнаружено вредного воздействия препарата на плод. Ответственные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились.

Азитромицин может быть назначен только в том случае, если польза от лечения для матери превышает риск для плода.

кормление грудью.

Исследования относительно проникновения препарата в грудное молоко отсутствуют, таким образом, азитромицин назначают во время кормления грудью только в случае отсутствия адекватных альтернативных лекарств.

дети.

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

Условия применения.

Аллергические реакции. В редких случаях азитромицин может вызывать серьезные аллергические (редко летальные) реакции: ангионевротический отек и анафилаксию. Некоторые из этих реакций предопределяли развитие тяжелых симптомов и требовали более продолжительного наблюдения и лечения.

Нарушение функции печени. Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, не следует назначать азитромицин пациентам с тяжелыми заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, включая опасную для жизни печеночную недостаточность. Необходимо проводить контроль функции печени в случае развития симптомов дисфункции печени, например астении (быстро развивается и сопровождается жаждой, темной мочой, склонностью к кровотечениям и печеночной энцефалопатией).

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

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что повышает риск развития сердечной аритмии и трепетания желудочков, наблюдались при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлинения сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение следующим пациентам:

• врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT;

• принимающим другие активные вещества, удлиняющие интервал QT, например антиаритмические препараты классов IA и III (цизаприд и терфенадин);

• нарушениями электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомагниемии;

• клинически релевантным брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Тяжелая миастения (*myasthenia gravis*). Сообщалось об обострении симптомов тяжелой миастении 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 ревматического полиартрита.

Ферментные инфекции. Как и в случае с другими антибактериальными препаратами, существует вероятность возникновения ферментных инфекций (например микозов).

Пометки азитромицина содержат лактозу, поэтому этот препарат не следует применять пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp*-лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

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

Поскольку азитромицин может вызвать определенные нарушения со стороны нервной системы (см. раздел «Побочные реакции»), не рекомендуется принимать препарат, когда необходимо управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

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 в дозах 500 мг и 1200 мг не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшились на 30 %. Азитромицин необходимо принимать, по крайней мере, за час до или через 2 часа после приема антацида.

Карбамазепин: в исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин не оказал значительного влияния на плазменные уровни карбамазепина или на его активные метаболиты.

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 является оправданным,

необходимо проводить тщательный мониторинг уровней циклоспорина и соответственно регулировать дозировку.

Варфарин и другие антикоагулянты: сообщалось о повышенной тенденции к кровотечениям в связи с одновременным приемом азитромицина и варфарина или кумариноподобных пероральных антикоагулянтов. Необходимо проводить мониторинг протромбинового времени.

Дигоксин: сообщалось, что у некоторых пациентов определенные макролидные антибиотики влияют на метаболизм дигоксина в кишечнике. Соответственно, в случае одновременного применения азитромицина и дигоксина следует учитывать о возможном повышении концентраций дигоксина и проводить мониторинг уровня дигоксина.

Метилпреднизолон: в исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин проявил значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Терфенадин: в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. Как и в случае с другими макролидными антибиотиками, азитромицин необходимо с осторожностью назначать в комбинации с терфенадином.

Теofilлин: азитромицин не влиял на фармакокинетику теofilлина при одновременном приеме азитромицина и теofilлина здоровыми добровольцами. Комбинированное применение теofilлина и других макролидных антибиотиков иногда приводило к повышению уровня теofilлина в сыворотке крови.

Зидовудин: одноразовые дозы 1000 мг азитромицина не влияли на плазменную фармакокинетику и выделение сывороткой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах в периферийном вообращении. Клиническая значимость этих данных не определена.

Нелфинавир: применение нелфинавира вызывает увеличение равновесной концентрации азитромицина в сыворотке крови. Хотя коррекция дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не рекомендуется, следует проводить тщательный мониторинг известных побочных эффектов азитромицина.

Диданозин: при одновременном применении азитромицина с диданозином у шести субъектов не было выявлено влияния на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на плазменные концентрации этих препаратов. Нейтропения наблюдалась у субъектов, принимавших одновременно азитромицин и рифабутин. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом азитромицина не была установлена.

Известно, что макролидные антибиотики вступают в реакцию с астемизолом, триазоламом, мидазоламом и фентанилом. Поскольку данных о взаимодействии между азитромицином и указанными выше средствами нет, рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов, когда эти препараты применяются одновременно.

Влияние азитромицина на уровень циметидина в крови не сообщалось.

В отличие от большинства макролидных антибиотиков, азитромицин не оказывает влияния на цитохром P450.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин является представителем группы макролидных антибиотиков – азалидов, обладающих широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина заключается в ингибировании синтеза мембранного белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом и предотвращении транслокации пептидов в отсутствие влияния на синтез полинуклеотидов.

Механизм резистентности.

Резистентность к азитромицину может быть врожденной или приобретенной. Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическим стрептококком группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) к азитромицину, эритромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Спектр антимикробного действия азитромицина

Чувствительные

Аэробные грамположительные бактерии

Staphylococcus aureus

метициллин-чувствительный

Streptococcus pneumoniae
пенициллин-чувствительный

Fusobacterium spp. (ВИДЫ)

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Аэробные грамположительные бактерии
Streptococcus pneumoniae
с промежуточной чувствительностью к пенициллину
пенициллин-резистентные

Врожденно резистентные организмы
Аэробные грамположительные бактерии
Enterococcus faecalis

Стафилококки MRSA, MRSE (метициллин-резистентный золотистый стафилококк)

Анаэробные бактерии
Группа бактериодов *Bacteroides fragilis*

Фармакокинетика.

Биодоступность после приема внутрь составляет примерно 37 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа после приема препарата.

После приема азитромицин распределяется по всему организму. В фармакокинетических исследованиях было установлено, что концентрации азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме, что свидетельствует о сильном связывании препарата с тканями.

Связывание с белками плазмы 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. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составлял 31,1 л/кг. Конечный период плазменного полувыведения полностью отражает период полувыведения из тканей в течение 2-4 дней.

Примерно 12 % дозы азитромицина выделяются неизменными с мочой в течение следующих трех дней. Особенно высокие концентрации неизмененного азитромицина были обнаружены в желчи человека. Также в желчи было выявлено десять метаболитов, которые образовывались с помощью N- и O-деметилирования, гидроксирования, расщепления дезамина и агликона и расщепления кладинозы конъюгата. Сравнение результатов жидкостной хроматографии и микробиологических анализов показало, что метаболиты азитромицина не являются микробиологически активными.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства:

Белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой.

Срок годности. 3 года.

Хранить и применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

3 таблетки в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Фарма-Индустрия Фармацевтика, С.А.

PharmaIndustria Farmaceutica S.A.

Место нахождения.

Мартинью ду Бишпу, Коимбра, 3045-016, Португалия

Martinho do Bispo, Coimbra, 3045-016, Portugal

Адресец регистрационного удостоверения.

«Гриндекс».

Место нахождения.

Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Тел./ факс: +37167083205/ +371 67083505.

Электронная почта: grindeks@grindekslv