

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## АЗИЦИН® (AZICIN)

### Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 капсула містить азитроміцину дигідрату у перерахуванні на азитроміцин 250 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, натрію лаурилсульфат, повідон, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Капсули.

### Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Код АТС J01F A10.

### Клінічні характеристики.

#### Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит середнього вуха);
- нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія);
- шкіри та м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (І стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинна піодермія;
- інфекції, що передаються статевим шляхом (неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*).

#### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, до інших компонентів препарату 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.

#### Спосіб застосування та дози.

Препарат 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 верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (крім хронічної мігруючої еритеми): 500 мг (2 капсули) 1 раз на добу протягом 3 днів.

При хронічній мігруючій еритемі: у 1-й день – 1 г на добу (4 капсули за 1 раз), з 2-го по 5-й день – 500 мг (2 капсули) на добу.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом: 1 г (4 капсули) одноразово. Курсова доза – 1 г.

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

При нирковій недостатності з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну  $> 40$  мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень за участю пацієнтів із кліренсом креатиніну  $< 40$  мл/хв. Тому слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

При печінковій недостатності препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю.

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

#### Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: оральний кандидоз, вагінальні інфекції, псевдомембранозний коліт.

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

*Психічні порушення:* агресивність, психомоторна гіперактивність, тривога, нервозність, ажитація.

*З боку нервової системи:* запаморочення/вертиго, гіпестезія, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення або втрата смаку та відчуття запахів, парестезії, астенія, невроз, млявість, безсоння, порушення сну, міастенія гравіс.

*З боку органів зору:* порушення зору.

*З боку органів слуху:* погіршення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про порушення слуху, настання глухоти та про дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, у ході яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість цих порушень мали оборотний характер.

*З боку серцевої діяльності:* відчуття серцебиття, біль у грудній клітці, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», шлуночкова аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками); подовження інтервалу QT, тріпотіння шлуночків, артеріальна гіпотензія.

*З боку органів дихання:* задишка.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (дискомфорт, біль, спазми), рідкі випорожнення, метеоризм, диспепсія, гастрит, анорексія, запор, зміна кольору язика. Повідомлялося про панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, холестатична жовтяниця, включаючи змінені показники функціональної проби печінки, тяжкий гепатит, дисфункція печінки, печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

*З боку шкіри:* алергічні реакції, включаючи свербіж, гіперемію, висипання, алергічний дерматит, кон'юнктивіт, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, фоточутливість; екзантема, серйозні шкірні реакції, а саме: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової системи:* артралгія.

*З боку сечовидільної системи:* інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

*З боку репродуктивної системи:* вагініт.

*Системні порушення:* анафілаксія, набряки, кандидоз, ангіоедема, анафілактоїдні реакції.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, слабкість, озноб.

*Дослідження:* лімфоцитопенія, еозинофілія, зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубіну, рівня сечовини, креатиніну в плазмі крові, зміни вмісту калію в плазмі крові.

### ***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.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Враховуючи недостатність даних щодо безпеки застосування препарату, не рекомендується призначати азитроміцин у період вагітності або годування груддю, за винятком випадків, коли очікуваний позитивний ефект для матері перевищує можливий ризик від застосування препарату для плода чи дитини, у разі відсутності адекватних альтернативних препаратів.

### ***Діти.***

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

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

### ***Особливості застосування.***

*Алергічні реакції.* У рідкісних випадках повідомлялося, що азитроміцин зумовлює серйозні алергічні 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 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.

**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. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовження серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

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

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

**Стрептококові інфекції.** Азитроміцин загалом ефективний 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 препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (мікозів).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося 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* продукує 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 розвинути через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

Під час застосування препарату не слід вживати спиртні напої.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

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

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

### ***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.** Одночасне застосування азитроміцину з однократною дозою 20 мл ко-магалдроксу не впливає на швидкість та ступінь абсорбції азитроміцину.

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

**Диданозин.** Одночасне застосування 1200 мг/добу азитроміцину з 400 мг/добу диданозину у 6 ВІЛ-позитивних пацієнтів не впливало на фармакокінетику рівноважного стану диданозину порівняно з плацебо.

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

*Зидовудин.* Одночасне застосування азитроміцину (одноразові 1000 мг та багаторазові 1200 мг або 600 мг дози) виявляє незначний вплив на плазмову фармакокінетику чи 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 P450. Вважають, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію чи інактивацію цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс.

*Похідні ріжків.* З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, не слід одночасно застосовувати азитроміцин з похідними ріжків.

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

*Аторвастатин.* Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) і азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази).

*Карбамазепін.* У ході фармакокінетичних досліджень за 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 за 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 препаратів. 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.

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

*Метилпреднізолон.* Азитроміцин не виявляє суттєвого впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

*Мідазолам.* Одночасне застосування 500 мг азитроміцину на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значимих змін фармакокінетики і фармакодинаміки 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 препаратів 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 повідомлялося про докази взаємодії між азитроміцином і терфенадином. Повідомлялося 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 в ході інших досліджень.

**Доксорубіцин.** Клінічні дослідження взаємодії між лікарськими засобами для азитроміцину і доксорубіцину не проводилися. Клінічна значущість цих доклінічних досліджень невідома.

## 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
<b>Аеробні грампозитивні бактерії</b> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий) <i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)
<b>Аеробні грамнегативні бактерії</b> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<b>Анаеробні бактерії</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> (види) <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Інші бактерії</b> <i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках</b>
<b>Аеробні грампозитивні бактерії</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (з проміжною чутливістю до пеніциліну, пеніцилінрезистентний)
<b>Вродженорезистентні види</b>
<b>Аеробні грампозитивні бактерії</b> <i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи MRSA, MRSE (метицилінрезистентний золотистий стафілокок)

## **Анаеробні бактерії**

Група бактероїдів *Bacteroides fragilis*

### **Фармакокінетика.**

Біодоступність азитроміцину після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. Фармакокінетичні дослідження показали, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування препарату 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 в 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, гідроксилювання кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді капсули з кришечкою і корпусом білого кольору. Вміст капсули – порошок чи гранули білого кольору.

### **Несумісність.**

Фармацевтично несумісний з гепарином.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

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

### **Упаковка**

По 6 капсул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

### **Місцезнаходження.**

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