

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АЗИЦИН® (AZICIN)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка містить азитроміцину дигідрату в 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.

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 (1 таблетка) 1 раз на добу протягом 3 днів.

При хронічній 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 препарату пропущену дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами 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: сильне 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 гіпомagneмії;
- 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 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 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 мг 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 Р450. Вважають, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію чи інактивацію цитохрому Р450 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 Р450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) і азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування НМГ СоА-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 A, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину:

Чутливі види
Аеробні грампозитивні бактерії <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий) <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>Fusobacterium spp.</i> (види) <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyrromonas spp.</i>
Інші бактерії <i>Chlamydia trachomatis</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках

<p>Аеробні грампозитивні бактерії <i>Streptococcus pneumoniae</i> (з проміжною чутливістю до пеніциліну, пеніцилінрезистентний)</p>
<p>Вродженорезистентні види</p>
<p>Аеробні грампозитивні бактерії <i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи MRSA, MRSE (метицилінрезистентний золотистий стафілокок)</p>
<p>Анаеробні бактерії Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i></p>

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: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, довгасті форми, з двоопуклою поверхнею.

Термін придатності. 2 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 у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

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