

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### АЗИТРОМІЦИН-БХФЗ (AZITHROMYCINBCPP)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* азитроміцин;

1 капсула містить азитроміцину, у вигляді азитроміцину дигідрату (у перерахуванні на 100 % безводну речовину) – 250 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат; до складу капсули входить: жовтий захід FCF (E 110), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), желатин.

**Лікарська форма.** Капсули.

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

#### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування інфекційних захворювань, спричинених чутливими до препарату збудниками:

- інфекції ЛОР-органів (синусит, середній отит, бактеріальний фарингіт, тонзиліт);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози);
- мігруюча еритема (хвороба Лайма у початковій стадії);
- інфекції уrogenітального тракту (неускладнений та ускладнений уретрит та/або цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*).

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до азитроміцину та інших компонентів препарату;
- підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів;
- виражені порушення функції печінки та нирок, печінкова недостатність;
- виражена брадикардія, аритмія, тяжка серцева недостатність;
- не застосовувати одночасно з препаратами різків через можливість виникнення ерготизму.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Перед призначенням препарату бажано визначити чутливість мікрофлори, що спричинила захворювання. Азитроміцин-БХФЗ слід приймати 1 раз на добу за 1 годину до вживання їжі або через 2 години після, тому що одночасний прийом з їжею знижує всмоктування азитроміцину.

Дорослим, дітям з масою тіла понад 45 кг, пацієнтам літнього віку *при інфекціях дихальних шляхів, інфекціях шкіри та м'яких тканин* у 1-й день призначати 500 мг одноразово, а з 2-го по 5-й день – по 250 мг на добу або по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів (курсова доза – 1,5 г).

*При гострих інфекціях уrogenітального тракту* призначати одноразово 1 г (4 капсули).

Для лікування початкової стадії *хвороби Лайма (хронічної мігруючої еритеми)* призначати одноразово 1 г (4 капсули) у 1-й день та по 500 мг щодня з 2-го по 5-й день (курсова доза – 3 г).

**Печінкова недостатність.** Препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю.

**Ниркова недостатність.** Пацієнтам із незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну > 40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв. Слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

### **Побічні реакції.**

Побічні ефекти, інформація про які наведена нижче, класифіковані за органами і системами, а також за частотою їх виникнення: дуже часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$  та  $< 10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1\%$  та  $< 1\%$ ); рідко ( $\geq 0,01\%$  та  $< 0,1\%$ ); дуже рідко ( $< 0,01\%$ ); невідомо (не можна визначити з наявних даних).

**З боку органів чуття:** часто – порушення зору, глухота; нечасто – порушення слуху або шум у вухах. Зазвичай ці порушення мають оборотний характер та пов'язані з довготривалим застосуванням азитроміцину у великих дозах.

**Психічні розлади:** нечасто – нервозність; рідко – тривожність, психомоторна гіперактивність; невідомо – агресивність, неспокій.

**Центральна нервова система:** нечасто – гіпестезія, сонливість/безсоння, запаморочення/вертиго, головний біль, парестезії, дисгевзія; рідко – синкопе, судоми, психомоторна гіперактивність, параосмія, аносмія, агевзія.

**З боку травного тракту:** дуже часто – нудота, діарея (в окремих випадках призводить до зневоднення), дискомфорт (біль/спазми) у животі, метеоризм; часто – блювання, диспепсія, анорексія; нечасто – рідкі випорожнення, розлади травлення, запор, гастрит; невідомо – панкреатит, псевдомембранозний коліт, зміна кольору язика, кандидоз ротової порожнини.

**З боку гепатобіліарної системи:** нечасто – гепатит; рідко – зміна показників функціональних проб печінки; невідомо – печінкова недостатність, що у поодиноких випадках призводила до летального наслідку, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит, холестатична жовтяниця.

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

**З боку репродуктивної системи:** нечасто – вагініт.

**З боку серцево-судинної системи:** нечасто – відчуття серцебиття, біль у грудній клітці; невідомо – артеріальна гіпотензія, подовження інтервалуQT; аритмії, включаючи шлуночкову тахікардію, аритмію типу «torsade des pointes», особливо у пацієнтів з ризиком пролонгації серцевої реполяризації.

**З боку опорно-рухового апарату:** часто – артралгія, міастенія гравіс.

**З боку кровотворної та лімфатичної систем:** часто – еозинофілія, лімфопенія; нечасто – нейтропенія, лейкопенія; невідомо – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

**З боку імунної системи:** нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості, у тому числі свербіж, гіперемія шкіри, кропив'янка, кон'юнктивіт; невідомо – анафілактичні реакції.

**З боку шкіри та підшкірної клітковини:** часто – висипання; нечасто – реакції фотосенсибілізації, синдром Стівенса-Джонсона; невідомо – токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема.

**Системні порушення та місцеві реакції:** часто – відчуття підвищеної втомлюваності, нечасто – астенія, відчуття нездужання, набряки, кандидоз.

**Порушення лабораторних показників:** нечасто – зниження рівня бікарбонату крові, підвищення рівнів АСТ, АЛТ, білірубіну, сечовини, креатиніну у плазмі крові, зміни рівня калію в крові; мінені показники зазвичай нормалізуються через 2-3 тижні після закінчення лікування.

### **Передозування.**

**Симптоми:** оборотне порушення слуху, біль у животі, виражені нудота, блювання, діарея, анорексія, запор, підвищення активності печінкових трансаміназ, слабкість.

**Лікування:** промивання шлунка, призначення активованого вугілля. Симптоматична терапія для підтримки функцій життєво важливих органів і систем. У тяжких випадках: заходи з відновлення водно-електролітного балансу, екстракорпоральна гемосорбція. Специфічного антидоту немає.

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

Застосування препарату у період вагітності виправдане лише в тому випадку, коли передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Годування груддю слід припинити на період лікування і ще на 2 дні після його завершення.

### **Діти.**

Не рекомендується застосовувати препарат дітям з масою тіла менше 45 кг у даній лікарській формі.

### **Особливості застосування.**

#### **Алергічні реакції.**

У поодиноких випадках повідомлялося про здатність макролідів, у тому числі азитроміцину, спричиняти серйозні побічні реакції (рідко – летальні), включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію. Деякі з цих реакцій мали рецидивуючий характер і потребували більш тривалого спостереження та лікування.

*Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT*, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії, включаючи аритмію типу «torsade des pointes», спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з уродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які проходять лікування із застосуванням інших препаратів, що подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класів IA і III, цисаприд і терфенадин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

#### **Міастенія гравіс.**

Повідомлялось про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують азитроміцин.

#### **Стрептококові інфекції.**

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептокової інфекції ротоглотки, але немає жодних даних, які б підтверджували його ефективність у профілактиці ревматичної атаки.

#### **Суперінфекції.**

Як і при лікуванні іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекцій, спричинених нечутливою до препарату мікрофлорою, включаючи грибки.

#### **Діарея.**

Лікування антибактеріальними препаратами, в тому числі макролідами, може призвести до виникнення антибіотикасоційованої діареї, наприклад *Clostridium difficile*-асоційованої діареї, серйозність якої варіювала від слабко вираженої діареї до коліту, у тому числі до псевдомембранозного коліту, іноді з летальним наслідком. Тому при виникненні діареї під час або після лікування азитроміцином необхідно виключити ці діагнози, в тому числі псевдомембранозний коліт. Застосування азитроміцину необхідно припинити у разі тяжкого та/або з домішками крові поносу та провести відповідну терапію. При відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

#### **Ниркова недостатність.**

У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації  $\leq 10$  мл/хв) спостерігалось збільшення на 33 % системної експозиції з азитроміцином.

#### **Печінкова недостатність.**

Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки, такими як: астенія, що швидко розвивається, у поєднанні з жовтяницею; потемніння сечі, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія. У випадку появи цих ознак необхідно провести дослідження функції печінки.

У період лікування препаратом слід утриматися від вживання спиртних напоїв.

У випадку, коли був пропущений час прийому препарату, чергову дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалом у 24 години.

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

Враховуючи, що у хворих із підвищеною чутливістю до азитроміцину можуть виникнути побічні реакції (запаморочення, сонливість), на час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Антацидні засоби* (які містять кальцій, алюміній, магній) уповільнюють всмоктування азитроміцину, тому необхідний двогодинний інтервал між прийомом азитроміцину та даними препаратами.

При необхідності одночасного застосування *зварфарином* рекомендується проводити ретельний контроль протромбінового часу.

*Циметидин*: при фармакокінетичному дослідженні взаємодії не виявлено.

*Лінкозаміди* знижують, а *тетрациклін* і *хлорамфенікол* підвищують ефективність азитроміцину.

*Ефавіренц*: одночасне введення 600 мг разової дози азитроміцину і 400 мг ефавіренцу протягом 7 днів не призвело до будь-яких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

*Мідазолам*: взаємодії не виявлено.

*Циклоспорин*: при комбінованому лікуванні необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

*Метилпреднізолон*: при дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцину не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

*Флуконазол*: відзначалось клінічно незначуще зниження  $C_{max}$  азитроміцину.

*Нелфінавір*: спостерігається підвищення концентрації азитроміцину. Корекція дози не потрібна, але слід ретельно контролювати можливість виникнення побічних реакцій азитроміцину.

*Терфенадин*: у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати у комбінації з терфенадином (через ризик подовження інтервалу QT і виникнення аритмій).

*Теофілін*: при одночасному застосуванні з азитроміцином рівень теофіліну може підвищуватися, тому необхідно ретельно контролювати рівень теофіліну у плазмі крові.

*Цизаприд*: одночасне застосування цизаприду може спричинити пролонгацію інтервалу QT, шлуночкову аритмію, «torsade des pointes», тому їх не слід застосовувати одночасно.

*Карбамазепін*: азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або його активних метаболітів.

*Аторвастатин*: застосування одночасно з азитроміцином не впливало на рівень плазмової концентрації аторвастатину.

*Астемізол*, *альфентаніл*: слід виявляти обережність у випадку одночасного застосування цих препаратів та азитроміцину з огляду на посилення дії останнього.

*Цетиризин*: не призводить до фармакокінетичної взаємодії у рівноважному стані, але значно змінює інтервал QT.

*Зидовудин*: не впливає на фармакокінетику та екскрецію зидовудину. Однак застосування азитроміцину спричиняє підвищення концентрації фосфорильованого зидовудину у мононуклеарних клітинах периферичної крові. Клінічне значення цього явища неясне.

*Дигоксин*: у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину треба пам'ятати про можливість підвищення концентрації дигоксину і проводити моніторинг рівнів дигоксину у плазмі крові.

*Диданозин*: одночасне застосування добових доз азитроміцину 1200 мг з диданозином у шести добровольців призводило до збільшення  $C_{max}$  диданозину на 44 % та AUC – на 14 %.

*Триазолам*: не було отримано доказів суттєвого впливу на фармакокінетичні показники при одночасному застосуванні азитроміцину і триазоламу.

**Рифабутин:** плазмові концентрації цих препаратів не змінюються, однак спостерігалась нейтропенія, яка скоріше за все була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок при одночасному прийомі з азитроміцином не був встановлений.

**Триметоприм/сульфаметоксазол:** рівень плазмової концентрації азитроміцину при їх одночасному прийомі з триметопримом або сульфаметоксазолом не змінюється.

**Силденафіл:** не виявлено впливу азитроміцину на AUC і  $C_{max}$  силденафілу або його основних циркулюючих метаболітів.

**Похідні ерготаміну:** при сумісному застосуванні азитроміцину з дигідроерготаміном або іншими препаратами ріжків не можна виключити вазоконстрикторний ефект із порушеннями перфузії, що призводить до ураження пальців рук і ніг, тому слід уникати їх одночасного застосування.

## **Фармакологічні властивості.**

### **Фармакодинаміка.**

Азитроміцин є представником нової підгрупи макролідних антибіотиків – азалідів. Має широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії обумовлений інгібуванням біосинтезу білка внаслідок зв'язування азитроміцину з 50S-субодиницею рибосоми та пригніченням пептидилтрансферази. Азитроміцин активний щодо грампозитивних аеробних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* груп C, F і G, *Staphylococcus aureus*; деяких грампозитивних анаеробних бактерій: *Clostridium perfringens*; грамнегативних аеробних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter jejuni*.

Азитроміцин також активний щодо внутрішньоклітинних та інших мікроорганізмів: *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Не впливає на грампозитивні мікроорганізми, стійкі до еритроміцину.

### **Фармакокінетика.**

Азитроміцин швидко та добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, що обумовлено його стійкістю у кислому середовищі та ліпофільністю. Швидко розподіляється в організмі. Добре проникає в дихальні шляхи, органи та тканини уrogenітального тракту, у шкіру та м'які тканини. Висока концентрація у тканинах і тривалий період напіввиведення обумовлені низьким зв'язуванням азитроміцину з білками сироватки крові, а також його здатністю проникати в еукаріотичні клітини та концентруватися у середовищі з низьким рН, яке оточує лізосоми. Це визначає великий уявний об'єм розподілу (31,1 л/кг) і високий плазмовий кліренс. Здатність препарату накопичуватися переважно у лізосомах особливо важлива для елімінації внутрішньоклітинних збудників.

Фагоцити доправляють азитроміцин у вогнища інфекції, де й вивільняють його у процесі фагоцитозу. Вже через 12-72 години у місці запалення створюються високі терапевтичні концентрації, які перевищують мінімальну пригнічувальну концентрацію для збудників інфекції. Період напіввиведення тривалий, з тканин виводиться повільно – 60-76 годин. У бактерицидних концентраціях у вогнищах запалення азитроміцин визначається протягом 5-7 днів після прийому останньої дози, що робить можливим одноразовий прийом препарату на добу та короткий курс лікування (3 або 5 днів). Виводиться в основному з жовчю, невелика частина – із сечею.

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді капсули з корпусом білого та кришечкою жовтого кольору. Вміст капсул – порошок, гранули або стовпчик білого або майже білого кольору.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 6 або 10 капсул у блістері, по 1 блістеру в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».