

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИПОЛ (AZIPOD)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин у формі азитроміцину дигідрату;

1 таблетка містить азитроміцину 250 мг або 500 мг у формі азитроміцину дигідрату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (101), целюлоза мікрокристалічна (102), повідон (90), натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Оболонка: макрогол (8000), гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза (Е 5), гіпромелоза (Е 150) paspray K-1R-4210A, індигодин (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибіотики для системного застосування. Макроліди.

Код АТХ J01FA10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до азитроміцину мікроорганізмами.

- 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 і вторинна піодермія);
- генітальні інфекції (неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*)

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, інших макролідів або кетолідних антибіотиків, або до інших компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки або нирок.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально за 1 годину до або за 2 години після прийому їжі. Один раз на день. Таблетки не слід ділити.

Дорослі та діти з масою тіла більше 45 кг

При лікуванні інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин застосовують 500 мг (1 таблетка по 500 мг або 2 таблетки по 250 мг) один раз на день 3 дні поспіль. При лікуванні хронічної мігруючої еритеми (перша стадія хвороби Лайма-захворювання, яке переноситься кліщами) в перший день приймають 1 г одноразово та з 2 по 5 день приймають по 500 мг 1 раз на день. При лікуванні неускладнених негонорейних уретритів та цервіцитів доза 1000 мг є одноразовою дозою.

Мігруюча еритема

Повна доза становить 3 г, її слід приймати за схемою: у перший день - 1г, а потім по 500 мг від 2 по 5 день в окремих добових дозах.

Літні пацієнти

Не потребують корекції дози (дозування таке ж, як для дорослих пацієнтів).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Пацієнти з легкими порушеннями функції нирок не потребують корекції доз (кліренс креатиніну > 40 мл/хв). Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій нирок.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнти з легкими та середньої тяжкості порушеннями функції печінки не потребують корекції дози. Не було проведено досліджень щодо застосування азитроміцину пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, тому його не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки. У разі пропуску прийому однієї дози препарату пропущену дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні - зі звичайним інтервалом 24 години.

Побічні реакції.

Побічні ефекти азитроміцину спостерігалися впродовж клінічних досліджень, де у більшості випадків симптоми були незначними та зникали після відміни препарату. Відміна лікування була необхідна приблизно для 0,7% пацієнтів, які отримували багаторазові дози. Найчастішими реакціями були розлади шлунково-кишкового тракту, переважно діарея, а також нудота та абдомінальний біль. Клінічні дослідження проведено за участю дітей віком від 6 місяців до 12 років при застосуванні добових доз азитроміцину від 5 до 20 мг/кг маси тіла. Побічні ефекти були порівнянними з такими у дорослих та стосувалися в основному шлунково-кишкового тракту.

Серцеві розлади

Рідко: посилене серцебиття та біль у грудній клітці, кардіальна аритмія, включаючи вентрикулярну тахіаритмію *torsades de pointes* (як наслідок пролонгацію інтервалу QT).

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем

Рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи

Рідко: анафілаксія (дуже рідко летальна), включаючи ангіоневротичну едему.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Часто: абдомінальний біль, нудота, блювання та діарея, яка призводить до дегідратації

Нечасто: рідкі випорожнення, метеоризм, диспепсія.

Рідко: запор, псевдомембранозні коліти, зміна кольору язика, панкреатити, мелена.

Розлади метаболізму та харчування

Нечасто: анорексія гіперкаліємія

Розлади з боку печінки та жовчного міхура

Рідко: дисфункція печінки, включаючи гепатити та холестатичну жовтяницю, гепатичний некроз та гепатичні розлади, які дуже рідко можуть призвести до летальних наслідків.

Розлади з боку ниркової та сечовидільної систем

Рідко: нефрити, інтерстиціальні нефрити та гостра ниркова недостатність.

Розлади з боку ЦНС

Нечасто: запаморочення та головний біль, сонливість, судоми (які так само спостерігаються при застосуванні інших макролідів), зміна смакових відчуттів та зміна у відчутті запахів.

Рідко: парестезії, гіперактивність та нервово збудження, втрата свідомості, втрата рівноваги

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: алергічні реакції, включаючи почервоніння, свербіж, висипання, фоточутливість Рідка синдром Стівенса - Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроз.

Інфекції та інвазії

Нечасто: вагініти

Рідко: кандидоз

Психічні розлади

Рідко: агресія та неспокій, нервозність, збудження.

Розлади скелетно - м'язової системи та сполучних тканин

Нечасто: артралгія

Судинні розлади

Рідко: артеріальна гіпотензія

Загальні розлади

Рідко: відчуття втоми.

Передозування. Немає доступних даних стосовно передозування азитроміцину. Характерними симптомами передозування макролідами є: оборотна втрата волосся, біль у животі, розлади слуху, сильна нудота, блювання та діарея. У випадку передозування слід застосовувати активоване вугілля та симптоматичну терапію та при необхідності вжити підтримуючих заходів. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

На сьогодні немає адекватних досліджень за участю вагітних жінок. Базуючись на результатах досліджень на тваринах, слід застосовувати препарат вагітним у випадку очевидної необхідності.

Період годування груддю

Азитроміцин проникає в грудне молоко. Слід припинити годування груддю при лікуванні азитроміцином та зачекати ще 2 дні після переривання лікування. Годування можна продовжити після цього.

Діти. Азитроміцин призначають дітям з масою тіла від 45 кг.

Особливості застосування.

У рідкісних випадках виникали серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичну едему та анафілактичні реакції (рідко-летальні). Алергічні реакції могли повторюватися після відміни симптоматичного лікування, та інший цикл пролонгованого лікування міг бути необхідний. Азитроміцин не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою соціально набутою пневмонією, з додатковими факторами ризику, які вимагають госпіталізації або застосування антибіотиків у парентеральній формі. Азитроміцин ефективний для лікування фарингітів стрептококової природи, однак немає доступних досліджень, які доводять його ефективність у попередженні гострої ревматичної гарячки.

Антибактеріальні агенти, які застосовують при лікуванні негонококових уретритів, можуть маскувати або затримувати симптоми гонореї або сифілісу. Тому у кожному випадку лікування уретритів або цервіцитів, які передаються статевим шляхом, слід провести відповідні тести для встановлення діагнозу можливої інфекції *T. palladium* або *N. gonorrhoeae*.

Впродовж лікування рекомендовано нагляд щодо ознак суперінфекції (наприклад, грибкової інфекції). Псевдомембранозні коліти, спричинені *Clostridium difficile*, характеризуються діареєю варіабельної інтенсивності, яка може виникати при застосуванні антибіотиків. У легких випадках відміни препарату буває достатньо для припинення діареї. У помірних або тяжких випадках втрати води та електролітів необхідне лікування. Антиперистальтики протипоказані.

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

Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність, при прийомі азитроміцину. Необхідно проводити контроль функції печінки у разі розвитку ознак і 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.

Пролонгована кардіальна реполяризація або пролонгований QT-інтервал сигналізують про ризик розвитку кардіальної аритмії *torsades de pointes*, які спостерігаються при лікуванні також іншими макролідами.

Подібний ефект азитроміцину не виключається у пацієнтів з підвищеним ризиком пролонгованої кардіальної реполяризації. Таким чином, азитроміцин не слід застосовувати:

- пацієнтам з вродженою або задокументованою пролонгацією інтервалу QT;
- при застосуванні з іншими речовинами, які подовжують QT-інтервал, такими як антиаритмічні препарати класу IA та III, цизапїрид та терфенадин;
- пацієнтам з порушеннями рівня електролітів, особливо у випадку гіпокаліємії або гіпомagneмії;
- пацієнтам із клінічно значимими брадикардією, серцевою аритмією, або тяжкою серцевою недостатністю.

З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними маткових ріжків. Азитроміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з неврологічними або психіатричними розладами. Не слід застосовувати азитроміцин при лікуванні інфікованих опікових ран.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Жодних досліджень стосовно впливу азитроміцину на можливість керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилося. Можливість виникнення побічних ефектів, таких як запаморочення та судоми, потрібно брати до уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Азитроміцин слід приймати з обережністю пацієнтам, які лікуються іншими препаратами, що можуть продовжувати інтервал QT.

Антациди

Антациди зменшують C_{\max} азитроміцину, але не впливають на AUC. Азитроміцин слід приймати за 1 годину до або за 2 години після прийому антацидів.

Нельфінавір

Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) та нельфінавіру (750 мг тричі на день) призводить до редукції AUC нельфінавіру на 16 % від середньої кількості та збільшує AUC азитроміцину до 113 %, а також збільшує C_{\max} азитроміцину до 136 %. Модифікація дози не потрібна, однак слід брати до уваги побічні ефекти азитроміцину.

Карбамазепін

У вивченні фармакокінетичних взаємодій у здорових добровольців не було відмічено значних ефектів у фармакокінетиці карбамазепіну або його активних метаболітів.

Циметидин

Не відмічалось значного впливу циметидину на абсорбцію азитроміцину зі шлунково-кишкового тракту.

Циклоспорин

Деякі макроліди впливають на метаболізм циклоспорину. При одночасному застосуванні азитроміцину та циклоспорину терапевтичну ситуацію слід ретельно моніторувати, враховуючи недостатність клінічних та фармакокінетичних досліджень комбінування та одночасного застосування азитроміцину та циклоспорину. При комбінованому лікуванні, якщо воно виправдане, слід моніторувати рівні циклоспорину та його дозування.

Теофілін

Азитроміцин не впливає на фармакокінетичні параметри теофіліну, застосованого в одноразовій внутрішньовенній дозі. Дослідження, які вивчали вплив азитроміцину на фармакокінетичні параметри теофіліну після застосування повторних доз, не проводилися. Оскільки інші макроліди можуть підвищувати рівні теофіліну в сироватці крові, у випадку повторного застосування обох активних речовин рівні теофіліну слід моніторувати.

Пероральні антикоагулянти кумаринового типу

Після одноразового застосування варфарину не спостерігалось значного впливу азитроміцину на протромбіновий час. Однак у пацієнтів, які одночасно приймають варфарин та азитроміцин, слід моніторувати зростання тенденції до геморагій, беручи до уваги застосування макролідних антибіотиків та варфарину та їх вплив на протромбіновий час.

Зидовудин

Одноразове застосування 1 г азитроміцину та багаторазове застосування 1,2 г або 600 мг азитроміцину не впливає на фармакокінетику в плазмі або ниркову екскрецію зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак застосування азитроміцину підвищує концентрацію фосфорилизованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарних клітинах периферичної крові. Клінічне значення цієї дії невідоме, але це може бути перевагою для пацієнтів.

Рифабутин

Про жодну фармакокінетичну взаємодію між азитроміцином та рифабутином не повідомлялось. Нейтропенія зустрічалась при одночасному застосуванні азитроміцину та рифабутину.

Силденафіл

Азитроміцин не впливає на фармакокінетику силденафілу.

Терфенадин

Фармакокінетичні дослідження не виявили доказів взаємодії між азитроміцином та терфенадином. Були рідкісні випадки, коли можливість таких взаємодій не можна було повністю виключити. Однак, немає специфічних доказів, що така взаємодія виникала.

Дизопірамід

Азитроміцин підвищує рівень концентрації дизопіраміду у сироватці та його кардіотоксичний ефект, що проявляється у формі вентрикулярної тахікардії.

Дигоксин

Деякі макроліди змінюють метаболізм дигоксину у внутрішніх органах у деяких пацієнтів. При одночасному застосуванні азитроміцину та дигоксину потрібно розглянути можливість підвищення рівня дигоксину.

Ліки, які метаболізуються цитохромом P450

Деякі макроліди підвищують рівні карбамазепіну, циклоспорину, гексобарбіталу та фенітоїну у сироватці. Такої взаємодії ще не було встановлено для азитроміцину та вищезгаданих ліків. Таким чином, жодних детальних досліджень стосовно такої взаємодії не проводилось.

Похідні маткових ріжків

У пацієнтів, які лікуються похідними маткових ріжків та деякими макролідами, може виникати ерготизм. На сьогодні немає даних щодо можливості взаємодії між похідними маткових ріжків та азитроміцином. У зв'язку з теоретичною можливістю ерготизму азитроміцин та похідні ерготаміну не слід комбінувати.

Інші ліки

Не спостерігалось жодної значущої клінічної взаємодії між азитроміцином та аторвастатином, зафірлукастом, триазоламом та мідазоламом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є антибіотиком групи азалідів, нової генерації макролідів. Принцип дії азитроміцину базується на зв'язуванні рибосомальної субодиниці мікроорганізму (50S), що таким чином зв'язує синтез бактеріальних білків. Він не впливає на синтез нуклеїнової кислоти. В терапевтичних дозах азитроміцин є бактеріостатиком, при вищих дозах – чинить бактерицидну дію. Активна субстанція проникає більшою мірою у фагоцити та фібробласти, що може сприяти вищому ступеню їх дистрибуції у запалених тканинах.

Механізм резистентності

Резистентність до азитроміцину є природною або набутою. Є три основні механізми резистентності у бактерій: альтерація місця мішені, альтерації в транспорті антибіотика або модифікації антибіотика. Повна перехресна резистентність до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів та лінкозамінів є серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептокока групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінстійкий *S. aureus* (MRSA).

Контрольні точки чутливості азитроміцину для типових бактеріальних патогенів:

згідно з NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- чутливість ≤ 2 мг/л; стійкість ≥ 8 мг/л;
- *Haemophilus spp.*: чутливість ≤ 4 мг/л
- *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*: чутливість $\leq 0,5$ мг/л; стійкість ≥ 2 мг/л;

згідно з EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

- *Haemophilus influenzae* та *Haemophilus parainfluenzae*: чутливість $\leq 0,125$ мг/л; стійкість > 4 мг/л;
- *Streptococcus pneumoniae* та *Streptococcus pyogenes*: чутливість $\leq 0,25$ мг/л; стійкість $\geq 0,5$ мг/л;
- *Staphylococcus aureus*: чутливість ≤ 1 мг/л; стійкість ≥ 2 мг/л;
- *Neisseria gonorrhoeae*: чутливість $\leq 0,25$ мг/л; стійкість $> 0,5$ мг/л.

Чутливість

Превалююча здобута резистентність може варіювати географічно та з часом, переважно при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід знайти рекомендацію експерта по локальному розповсюдженню резистентності.

Антибактеріальний спектр азитроміцину:

--

Чутливі
Аеробні грампозитивні бактерії
Метицилінчутливі <i>St. aureus</i>
Пеніцилінчутливі <i>St. aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilis influenzae</i> та <i>Haemophilis parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>E. coli</i> ЕТЕС
<i>E.coli</i> ЕАЕС
Анаеробні мікроорганізми
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші мікроорганізми
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
Види, які набувають резистентності в окремих випадках
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumonia</i> із середньою пеніцилінчутливістю та пеніцилінстійкі
Мікроорганізми з вродженим імунітетом
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus spp. MRSA, MRSE</i>
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>E.coli</i>
Анаеробні мікроорганізми
Група <i>Bacteroides fragilis</i>

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування азитроміцин швидко абсорбується та розподіляється по організму. Із зменшує абсорбцію азитроміцину зі шлунково-кишкового тракту, який застосовується у формі капсул, що призводить до зниження C_{max} на 54 % , а AUC на 43 %. Біодоступність азитроміцину досягає 34 %.

Розповсюдження

Зв'язування азитроміцину варіює згідно з концентрацією в плазмі. Він зв'язується з протеїнами плазми приблизно на 20 % (7-51%) та зі збільшенням концентрації азитроміцину ступінь зв'язування з протеїнами зменшується. Об'єм розподілу азитроміцину досягає 31,1 л/кг.

Завдяки швидкому розподілу в тканинах та внутрішньоклітинній penetрації концентрація азитроміцину в тканинах вища, ніж у сироватці (більше ніж у 100 разів). Рівень азитроміцину в лейкоцитах дуже високий. Після одноразового застосування 1,2 г азитроміцину середній рівень концентрації в лейкоцитах становить до 140 мкг/мл. Азитроміцин також легко проникає в інші тканини та рідини організму, наприклад: кістки, сперму, простату, яєчник, матку, маткові труби, шлунок, печінку та жовчний міхур. Однак немає відповідно

задокументованих контрольованих досліджень щодо застосування азитроміцину для лікування інфекцій вищезгаданих тканин. Висока концентрація в тканинах може не бути явною з підвищенням клінічної ефективності, незважаючи на те, що це є важливим для ефективності лікування. Антибактеріальна ефективність азитроміцину залежить, у тому числі, від рівня рН. Азитроміцин легко проникає в лізосоми, де низький рівень рН може зменшити їх активність. Азитроміцин слабо проникає в цереброспінальну рідину, де його концентрація не перевищує 0,01 мкг/мл.

Метаболізм

Азитроміцин незначним чином метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів.

Елімінація

Плазмовий кліренс азитроміцину досягає 630 мл/хв. Період напіввиведення становить 68 годин. Азитроміцин виводиться головним чином з жовчю, переважно в незміненому вигляді. Тільки 6,5 % активної речовини виводиться з сечею в незмінній формі.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У пацієнтів з легкими та середньої тяжкості порушеннями функції нирок (GFR 10-80) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (GFR > 80 мл/хв) середнє значення C_{max} та AUC_{0-120} підвищується до 5,1 % та 4,2 % відповідно до наступної пероральної одиничної дози азитроміцину 1000 мг. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок середнє значення C_{max} та AUC_{0-120} зростає до 61% та 35 % відповідно, порівняно з нормальним.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

На сьогодні немає доказу промаркованих змін фармакокінетики азитроміцину у пацієнтів з середнім ступенем порушення функції печінки порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів літнього віку (65-85 років) була подібна до фармакокінетики у пацієнтів молодшого віку. Однак у жінок похилого віку постерігалася більша максимальна концентрація (збільшення на 30-50 %), але не досягалося суттєвої кумуляції препарату.

Діти

Було проведено 2 клінічних дослідження за участю 2 вікових груп дітей (1-5 років та 5-15 років). Азитроміцин у дозі до 10 мг/кг маси тіла в перший день досягав 5 мг/кг впродовж днів з 2 по 5. Середнє C_{max} досягало 0,216 мкг/мл та 0,383 мкг/мл відповідно, та було трохи нижче, ніж у дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 250 мг: блакитні, округлі, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі таблетки з однорідною поверхнею.

Таблетки по 500 мг: блакитні, округлі, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі таблетки з однорідною поверхнею.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. Таблетки по 250 мг: по 3 таблетки в блістері; по 2 блістери в картонній коробці.
Таблетки по 500 мг: по 2 або 3 таблетки в блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща Pharmaceutica Works Polfa in Pabianice Joint-Stock Company, Poland

Місцезнаходження. вул.Марш.Дж.Пілсудського 5,95-200 Паб'яніце, Польща /

5 marszJ.PilsudskiegoStr., 95-200 Pabianicę Poland