

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
АЗИТРОМІЦИН-ЗДОРОВ'Я

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 капсула містить азитроміцину дигідрату у перерахуванні на азитроміцин 125 мг або 250 мг, або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат; оболонка капсули містить хіноліновий жовтий (E 104), еритрозин (E 127), титану діоксид (E 171), желатин (дозування 125 мг) або діамантовий блакитний (E 133), титану діоксид (E 171), метилпарабен (E 218), пропілпарабен (E 216), желатин (дозування 250 мг і 500 мг).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули жовтого кольору (дозування 125 мг), блакитного кольору (дозування 250 мг), синього кольору (дозування 500 мг). Вміст капсули – порошок білого або майже білого кольору. Допускається наявність агломератів часток порошку. На капсулу допускається нанесення товарного знаку підприємства – «ЗТ».

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди і стрептограміни. Код АТХ J01F A10.

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.

Розповсюдженість набутої резистентності для виділених видів може змінюватися залежно від місцевості, тому бажано мати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за консультацією до експертів, якщо резистентність поширена у цій місцевості настільки, що корисність препарату щодо щонайменше кількох типів інфекцій викликає сумнів.

Азитроміцин активний відносно аеробних грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококи груп C, F і G, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*; аеробних грамнегативних бактерій: *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*; анаеробних бактерій: *Clostridium perfringens*. Препарат також активний відносно *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою: у поодиноких випадках набувають резистентності *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*;

вродженорезистентними є *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* Азитроміцин демонструє перехресну резистентність з еритроміцин-резистентними грампозитивними штамами.

Фармакокінетика. Азитроміцин швидко абсорбується у травному тракті. Після прийому препарату внутрішньо у дозі 500 мг C_{max} азитроміцину у плазмі крові досягається через 2,5-2,96 години і становить 0,4 мг/л. Біодоступність становить приблизно 37 %. $T_{1/2}$ – 14-20 годин (в інтервалі 8-24 години після прийому препарату) і 41 годину (в інтервалі 24-72 години). Прийом їжі значно змінює фармакокінетику.

При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані – 31,1 л/кг. Добре проникає у дихальні шляхи, органи і тканини сечостатевої системи (зокрема у передміхурову залозу), у шкіру і м'які тканини. Концентрація препарату у тканинах і клітинах у 10-100 разів вища, ніж у крові. Висока концентрація у тканинах і тривалий $T_{1/2}$ зумовлені низьким зв'язуванням азитроміцину з білками плазми крові (від 12 % до 52 %). Препарат у великій кількості накопичується у фагоцитах, які транспортують його у місця інфекції і запалення, де поступово вивільняють у процесі фагоцитозу. Азитроміцин зберігається у бактеріцидних концентраціях у вогнищі запалення протягом 5-7 днів після прийому останньої дози.

Метаболізується у печінці (майже 35 %), втрачаючи активність, шляхом N- і O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладінози кон'югату.

Понад 50 % виводиться з жовчю у незміненому вигляді, приблизно 4,5 % – із сечею протягом годин.

72

У пацієнтів з легкою/помірною нирковою/печінковою недостатністю фармакокінетика азитроміцину не змінюється, у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю достовірно змінюються показники AUC, C_{max} і Cl_{cr} . У пацієнтів з легкою/помірною печінковою недостатністю можливе збільшення кліренсу азитроміцину у сечі з метою компенсації зниженого печінкового кліренсу.

У пацієнтів літнього віку значення AUC дещо вище, ніж у віковій групі до 40 років, однак це не має клінічного значення, і тому корекція дози препарату не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

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

Противоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, до інших антибіотиків групи макролідів/кетолідів. Одночасне застосування з алкалоїдами ріжків. Тяжкі порушення функції печінки або нирок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Слід з обережністю призначати азитроміцин разом з іншими препаратами, що можуть подовжувати інтервал-QT.

Антациди: 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.

Цетиризин: одночасне застосування у 5-денному курсі азитроміцину з 20 мг цетиризину у рівноважному стані не призводило до фармакокінетичної взаємодії і суттєвих змін інтервалу QT.

Карбамазепін: азитроміцин не чинить значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Аторвастатин: одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) та азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі інгібування HMG CoA-редуктази).

Циклоспорин: деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не існує даних щодо можливої взаємодії при одночасному прийомі азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих препаратів. Якщо комбіноване лікування є виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

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 $T_{1/2}$ азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте при цьому спостерігалось 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 індінавіру, який призначали по 800 мг три рази на добу протягом 5 днів.

Кумаринові антикоагулянти: повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину і варфарину або кумариноподібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин: повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину у кишечнику. Тому у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину слід пам'ятати про можливість підвищення концентрацій дигоксину і проводити моніторинг рівня дигоксину.

Метилпреднізолон: азитроміцин не чинить значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

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

Теофілін: азитроміцин не впливає на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі, однак комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищення рівня теофіліну у сироватці крові.

Зидовудин: 1000 мг одноразові дози і 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику і виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрацію фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту у мононуклеарах периферичного кровообігу. Клінічна значущість цих даних не визначена, але може бути корисною.

Нелфінавір: застосування нелфінавіру спричиняє збільшення рівноважних концентрацій азитроміцину у крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

Силденафіл: не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг щодоби протягом 3 днів) на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Триазолам: одночасне застосування азитроміцину 500 мг у 1-й день і 250 мг у 2-й день з 0,125 мг триазоламу у 2-й день не спричиняло суттєвого впливу на фармакокінетичні показники триазоламу.

Триметоприм/сульфаметоксазол: одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг /800 мг) протягом 7 днів з 1200 мг азитроміцину на 7-й день не спричиняло суттєвого впливу на C_{max} , загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Концентрації азитроміцину у сироватці крові були близькі до звичайних значень.

Диданозин: при одночасному застосуванні добових доз азитроміцину у 1200 мг з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину.

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

Похідні ріжків: з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Макролідні антибіотики вступають у реакцію з астемізолом, триазоламом, мідазоламом і альфентанілом. Рекомендується здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами, якщо ці препарати застосовувати одночасно. Застосування 500 мг азитроміцину на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки разової 15 мг дози мідазоламу.

Про вплив азитроміцину на рівні циметидину у крові не повідомлялося.

На відміну від більшості макролідних антибіотиків азитроміцин не чинить впливу на цитохром P450, і до даного часу не надходило даних про взаємодію між азитроміцином і препаратами, що метаболізуються цією системою ферментів. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами.

Особливості застосування. У рідкісних випадках повідомлялося, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк і анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували тривалішого нагляду і лікування.

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 випадку розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч і 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 і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалися 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; пацієнтам, які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класів IA і III, цисаприд і терфенадин; пацієнтам з порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії; пацієнтам з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія: повідомлялося про загострення симптомів 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, що демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматичного поліартриту.

Суперінфекції: як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (мікози).

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, іноді виникали явища ерготизму унаслідок одночасного застосування деяких макролідних антибіотиків. Дані про можливу лікарську взаємодію між ріжками і азитроміцином відсутні, проте внаслідок теоретичної можливості виникнення ерготизму азитроміцин не слід одночасно призначати з похідними ріжків.

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у т. ч. і азитроміцину, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком. Антибактеріальні препарати змінюють нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile* (продукує токсини А і В, що сприяють розвитку діареї). Штами *C. difficile*, які надмірно продукують токсини, спричиняють підвищений ризик повторного інфікування і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробних засобів і потребувати колектомії.

Діарею, асоційовану з *C. difficile*, необхідно виключити в усіх пацієнтів під час застосування антибіотиків. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *C. difficile*, може виникати протягом 2 місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи недостатність даних щодо безпеки застосування азитроміцину, не рекомендується призначати препарат у період вагітності або годування груддю, крім випадків, коли очікуваний позитивний ефект для матері перевищує можливий ризик від застосування препарату для плода чи немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Зазвичай не впливає, однак слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

Спосіб застосування і дози. Препарат приймати внутрішньо 1 раз на добу, не менше ніж за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. У випадку пропуску прийому дози слід пропущену дозу прийняти якомога швидше, а наступну – через 24 години.

Для дорослих і дітей з масою тіла понад 45 кг: при інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин (за винятком хронічної мігруючої еритеми): 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів.

При хронічній мігруючій еритемі: 1 раз на добу протягом 5 днів – 1 г у 1-й день, потім по 500 мг з 2-го по 5-й день лікування.

При генітальних інфекціях: одноразово 1 г.

При нирковій недостатності з незначною дисфункцією нирок ($CL_{cr} > 40$ мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів із $CL_{cr} < 40$ мл/хв, тому слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

При печінковій недостатності тяжкого ступеня препарат не слід призначати, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці і виводиться з жовчю.

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

Діти. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати азитроміцин в інших лікарських формах.

Препарат призначати дітям віком від 6 років, які можуть ковтати капсулу. Дітям з масою тіла понад 45 кг призначати дози як для дорослих.

При інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин (за винятком хронічної мігруючої еритеми): 10 мг/кг 1 раз на добу протягом 3 днів.

Було показано, що азитроміцин ефективний при лікуванні стрептококового фарингіту у дітей у вигляді одноразової дози у 10 мг/кг або 20 мг/кг протягом 3 днів. При порівнянні цих двох доз була виявлена подібна клінічна ефективність, хоча бактеріальна ерадикація була більш значною при добовій дозі у 20 мг/кг. Однак зазвичай препаратом вибору у профілактиці фарингіту, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, і ревматичного поліартриту, який виникає як вторинне захворювання, є пеніцилін.

При хронічній мігруючій еритемі: 1 раз на добу протягом 5 днів – 20 мг/кг у 1-й день, потім по 10 мг/кг з 2-го по 5-й день лікування.

Передозування. Можуть відзначатися симптоми загальної інтоксикації, розлади слуху, біль у животі, сильна нудота, блювання і діарея.

Лікування: слід промити шлунок, прийняти активоване вугілля, провести симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: оральний кандидоз, вагінальні інфекції.

З боку системи крові і лімфатичної системи: еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, нейтропенія.

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 і відчуття запахів, парестезії, астенія, невроз, млявість, безсоння, порушення сну, агресивність, психомоторна гіперактивність, тривога, нервозність, міастенія, ажитація.

З боку органів чуття: порушення зору, погіршення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про порушення слуху, настання глухоти і дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступної інформації про подальше медичне спостереження, більшість із цих проблем мали зворотний перебіг.

З боку серцево-судинної системи: сильне серцебиття, біль у грудях, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT і тріпотіння шлуночків, артеріальна гіпотензія, шлуночкова аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками).

З боку травної системи: нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми), рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, гастрит, анорексія, запор, зміна кольору язика, псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит і холестатична жовтяниця, включаючи змінені показники функції печінки; рідкісні випадки тяжкого гепатиту і дисфункції печінки; печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

З боку шкіри: алергічні реакції, включаючи свербіж, гіперемію і висипання; екзантема, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, світлочутливість, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла.

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія, підвищена втомлюваність, слабкість.

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

З боку репродуктивної системи: вагініт.

Системні порушення: задишка, анафілаксія, включаючи набряк; кандидоз.

Зміни лабораторних показників: лімфоцитопенія, зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення рівня аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубіну крові, сечовини, креатиніну крові, зміна вмісту калію у крові.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. Капсули по 125 мг або 250 мг № 6 у блістері у коробці; капсули по 500 мг № 3 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

(всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії)

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

(всі стадії виробництва, контроль якості)

Заявник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника/заявника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.

(ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)

Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100.

(ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»)