

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

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.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

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 первинною або вторинною. 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
Аеробні грампозитивні бактерії <i>Staphylococcus aureus</i> (метициліночутливий) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніциліночутливий) <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)

ОРИГІНАЛ

<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші бактерії
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (з проміжною чутливістю до пеніциліну, пеніцилінорезистентний)
Резистентні види
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE* (метицилінорезистентний золотистий стафілокок)
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

*Метицилінорезистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину.

Фармакокінетика.

Біодоступність азитроміцину після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2–3 години після прийому лікарського засобу. 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 лікарського засобу 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 (VV_{ss}) 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 незміненому 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 кладинози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, до інших компонентів лікарського засобу або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або кетолідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, нирок.
- Одночасне застосування з похідними ріжків – через теоретичну можливість ерготизму.

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. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувались приблизно на 25 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

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 підвищення 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 дози 1000 мг та багаторазові дози 1200 мг або 600 мг) виявляє незначний вплив на плазмову фармакокінетику чи виведення з сечею зидовудину або його глюкуронідного метаболіту. Однак застосування азитроміцину спричиняло збільшення концентрацій фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у мононуклеарах периферичної крові. Клінічне значення цього явища невідоме, але воно може виявитися корисним для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважають, що лікарський засіб 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 нижченаведених лікарських засобів, 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 проводити моніторинг протромбінового часу у разі призначення 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 обережно призначати одночасне застосування цих лікарських засобів. 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 жодних 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.

Індинавір. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняло статистично достовірного впливу на фармакокінетику індиавіру, який застосовували по 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон. Азитроміцин не чинить 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 лікарських засобів 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 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-й 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 азитроміцином і доксорубіцином не проводилися. Клінічна значущість доклінічних досліджень невідома.

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) спостерігалася 33 % збільшення системної експозиції азитроміцину.

Порушення серцевого ритму. Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалася 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 подовжують інтервал QT, таких як антиаритмічні лікарські засоби 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 лікарськими засобами, 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. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Слід брати до уваги можливість розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*, в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *C. difficile* діарея може розвинутиися через 2 місяці після прийому антибактеріальних лікарських засобів.

Під час застосування лікарського засобу не слід вживати спиртні напої.

АЗИЦИН® містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає адекватних даних про застосування азитроміцину вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин тератогенного впливу азитроміцину на плід не відзначено, однак лікарський засіб проникав крізь плаценту. Безпеку застосування азитроміцину під час вагітності не підтверджено. Тому азитроміцин призначають під час вагітності, тільки якщо користь перевищує ризик.

Годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводилося. Застосування азитроміцину у період годування груддю можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність.

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

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

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



Спосіб застосування та дози.

АЗИЦИН® 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 лікарського засобу 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. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

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

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

Діти.

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

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

Передозування.

Симптоми: можливі симптоми загальної інтоксикації, розлади слуху, біль у животі, сильна нудота, блювання, діарея.

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

Побічні реакції.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: погіршення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, спостерігалися 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 респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка.

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатит, холестатична жовтяниця, включаючи змінені показники функціональної проби печінки, тяжкий гепатит, дисфункція печінки, печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

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

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 запахів, агевзія, паросмія, парестезії, астенія, невроз, млявість, безсоння, порушення сну, міастенія гравіс.

З боку психіки: агресивність, психомоторна гіперактивність, тривога, нервозність, ажитація.

З боку серцево-судинної системи: 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 крові та лімфатичної системи: нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія.



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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи свербіж, гіперемію, висипи, 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 опорно-рухової системи та сполучної тканини: артралгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: вагініт.

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

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, слабкість, озноб.

Лабораторні показники: лімфоцитопенія, еозинофілія, зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубіну, рівня сечовини, креатиніну в плазмі крові, зміни вмісту калію в плазмі крові.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Фармацевтично несумісний з гепарином.

Упаковка.

По 6 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Текст узгоджено 17.10.2018