Состав

действующее вещество: азитромицин;

1 капсула содержит азитромицина, в виде азитромицина дигидрата (в пересчете на 100 % безводное вещество) – 250 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, натрия лаурилсульфат; в состав капсулы входит: желтый закат FCF (E 110), хинолиновый желтый (E 104), титана диоксид (E 171), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые капсулы с корпусом белого и крышечкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок, гранулы или столбик белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмины. **Код АТХ** J01F A10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Азитромицин является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия обусловлен ингибированием биосинтеза белка вследствие связывания азитромицина с 50S-субъединицей рибосомы и угнетением пептидилтранслоказы.

Азитромицин активен в отношении грамположительных аэробных бактерий: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalacticae, Streptococcus viridans, стрептококков групп C, F и G, Staphylococcus aureus;* некоторых грамположительных анаэробных бактерий: *Clostridium perfringens;* грамотрицательных аэробных бактерий: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori, Gardnerella vaginalis, Campylobacter jejuni.*

Азитромицин также активен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов: *Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum.*

Не влияет на грамположительные микроорганизмы, устойчивые к эритромицину.

Фармакокинетика.

Азитромицин быстро и хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. Быстро распределяется в организме. Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это определяет большой предполагаемый объем распределения

(31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей.

Фагоциты доставляют азитромицин в очаги инфекции, где и высвобождают его в процессе фагоцитоза. Уже через 12-72 часа в месте воспаления создаются высокие терапевтические концентрации, превышающие минимальную подавляющую концентрацию для возбудителей инфекции.

Период полувыведения длительный, из тканей выводится медленно – 60-76 часов. В бактерицидных концентрациях в очагах воспаления азитромицин определяется в течение 5-7 дней после приема последней дозы, что делает возможным однократный прием препарата в сутки и короткий курс лечения (3 или 5 дней). Выводится в основном с желчью, небольшая часть – с мочой.

Показания

Лечение инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату возбудителями:

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит, бактериальный фарингит, тонзиллит);
- инфекции нижних дыхательных путей (бактериальный бронхит, негоспитальная пневмония);

- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы);
- мигрирующая эритема (болезнь Лайма в начальной стадии);
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину или к любому другому

макролидному или кетолидному антибиотику, или к другим компонентам препарата;

- одновременное применение с препаратами спорыньи из-за возможности возникновения

эрготизма

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует с осторожностью назначать азитромицин пациентам вместе с другими лекарствами, которые могут удлинять интервал QT.

Антациды: при изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина в общем не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшались примерно на 25 %. Азитромицин необходимо принимать по крайней мере за 1 час до или через 2 часа после приема антацида.

Пероральные антикоагулянты типа кумарина, варфарина: в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не менял антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, предназначенного здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период были получены сообщения о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь установлена ни была, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты типа *кумарина, варфарина.*

Циметидин: при фармакокинетическом исследовании взаимодействия не выявлено.

Линкозамиды снижают, а *тетрациклин* и *хлорамфеникол* повышают эффективность азитромицина.

Эфавиренц: одновременное введение 600 мг разовой дозы азитромицина и 400 мг эфавиренца в течение 7 дней не привело к каким-либо клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Мидазолам: одновременное применение азитромицина 500 мг в сутки в течение 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама.

Циклоспорин: некоторые из родственных макролидных антибиотиков влияют на метаболизм циклоспорина. Следует тщательно взвесить терапевтическую ситуацию до назначения одновременного приема этих препаратов. При комбинированном лечении необходимо проводить тщательный мониторинг уровня циклоспорина и соответственно регулировать дозировку.

Метилпреднизолон: при исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не оказал значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Флуконазол: одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не приводило к изменению фармакокинетики однократной дозы флуконазола 800 мг. Отмечалось клинически незначительное снижение C_{max} азитромицина на 18 %.

Индинавир: одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который принимали в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Нелфинавир: наблюдается повышение концентрации азитромицина. Коррекции дозы не требуется, но следует тщательно контролировать возможность возникновения побочных реакций азитромицина.

Терфенадин: в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. Как и в случае с другими макролидными антибиотиками, азитромицин необходимо с осторожностью назначать в комбинации с терфенадином (из-за риска удлинения интервала QT и возникновения аритмий).

Теофиллин: азитромицин не влиял на фармакокинетику теофиллина при одновременном приеме азитромицина и теофиллина.

Цизаприд: одновременное применение цизаприда может повлечь пролонгацию интервала QT, желудочковую аритмию, «torsade de pointes», поэтому их не следует применять одновременно.

Карбамазепин: азитромицин не проявил значительного влияния на плазменные уровни карбамазепина или его активных метаболитов.

Аторвастатин: применение одновременно с азитромицином не влияло на уровень плазменной концентрации аторвастатина.

Астемизол, альфентанил: следует проявлять осторожность в случае одновременного применения этих препаратов и азитромицина ввиду усиления действия последнего.

Цетиризин: не приводит к фармакокинетическому взаимодействию в равновесном состоянии, но значительно изменяет интервал QT.

Зидовудин: не влияет на фармакокинетику и экскрецию зидовудина. Однако применение азитромицина вызывает повышение концентрации фосфорилированного зидовудина в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этого явления неясно, но может быть полезным для пациента.

Дигоксин: сообщалось, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Следовательно, при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Диданозин: при одновременном применении 1200 мг/сутки азитромицина с диданозином не было обнаружено влияния на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

Триазолам: не было получено доказательств существенного влияния на фармакокинетические показатели при одновременном применении азитромицина и триазолама.

Рифабутин: плазменные концентрации этих препаратов не меняются, однако наблюдалась нейтропения, которая скорее всего была связана с применением рифабутина, причинная связь при одновременном приеме с азитромицином не была установлена.

Триметоприм/сульфаметоксазол: уровень плазменной концентрации азитромицина при их одновременном приеме с триметопримом или сульфаметоксазолом не меняется.

Силденафил: не выявлено влияния азитромицина на AUC и C_{max} силденафила или его основных циркулирующих метаболитов у лиц мужского пола.

Производные эрготамина: при совместном применении азитромицина с дигидроэрготамином или другими препаратами спорыньи нельзя исключить возможность возникновения эрготизма и вазоконстрикторный эффект с нарушениями перфузии, что приводит к поражению пальцев рук и ног, поэтому следует избегать их одновременного применения.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома Р450.

Считается, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия,

наблюдаемого с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию

или инактивацию печеночного цитохрома Р450 через цитохром-метаболитный комплекс. Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых в значительной степени происходит с участием цитохрома Р450.

Особенности по применению

Реакции гиперчувствительности.

В единичных случаях сообщалось о способности макролидов, в том числе азитромицина, вызывать серьезные побочные реакции (редко – летальные), включая ангионевротический отек, анафилаксию. Некоторые из этих реакций имели рецидивирующий характер и требовали более продолжительного наблюдения и лечения.

Гепатотоксичность

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с серьезными заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, который вызывал опасное для жизни нарушение функции печени, при приеме азитромицина. Возможно, некоторые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли

другие гепатотоксические лекарственные средства.

Необходимо проводить анализы/пробы функции печени в случае развития признаков и симптомов дисфункции печени, например, астении, быстро развивающейся и сопровождающейся желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатии.

В случае выявления нарушения функции печени применение азитромицина следует прекратить.

В период лечения препаратом следует воздержаться от употребления спиртных напитков.

Препараты спорыньи.

У пациентов, принимающих производные спорыньи, одновременное применение макролидных антибиотиков способствует быстрому развитию эрготизма. Отсутствуют данные о возможности взаимодействия между рожками и азитромицином. Однако через теоретическую возможность эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Суперинфекции.

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, существует возможность возникновения суперинфекций, вызванных нечувствительной к препарату микрофлорой, включая грибки.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея (CDAD).

Лечение антибактериальными препаратами, в том числе макролидами, может привести к возникновению антибиотикассоциированной диареи, например *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, серьезность которой варьировала от слабо выраженной диареи до колита, в том числе псевдомембранозного колита, иногда с летальным исходом. Поэтому при возникновении диареи во время или после лечения азитромицином необходимо исключить эти диагнозы, в том числе псевдомембранозный колит. Применение азитромицина необходимо прекратить в случае тяжелого и/или с примесью крови поноса и провести соответствующую терапию. При отсутствии необходимого лечения может развиться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Почечная недостаточность.

У пациентов с серьезной дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин) наблюдалось увеличение на 33 % системной экспозиции с азитромицином.

Удлиненная сердечная реполяризация и интервал QT, которые повышали риск развития сердечной аритмии, включая аритмию типа «torsade de pointes», наблюдались при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью

исключить у пациентов с повышенным риском удлиненной сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам:

- с врожденной или приобретенной пролонгацией интервала QT;
- которые проходят лечение с применением других препаратов, удлиняющих интервал QT, например: антиаритмические препараты классов IA (квинидин и прокаинамид) и

III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин, нейролептические средства, такие как пимозид, антидепрессанты, такие как циталопрам, а также фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;

- с нарушением электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомагниемии;
- с клинически релевантной брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис.

Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, получающих азитромицин.

Стрептококковые инфекции.

Азитромицин в целом эффективен в лечении стрептококковой инфекции ротоглотки, но нет никаких данных, подтверждающих его эффективность в профилактике ревматической атаки.

Если предполагается, что анаэробные микроорганизмы вызывают развитие инфекции, тогда антимикробный препарат с анаэробной активностью необходимо принимать в комбинации с азитромицином.

Другое.

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у детей не установлены.

Препарат содержит краситель желтый закат FCF (E 110), который может вызвать аллергические реакции, в том числе бронхиальную астму. Риск аллергии

выше у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Исследование влияния на репродуктивную функцию животных были проведены при введении доз, соответствующих умеренным токсическим дозам для материнского организма. В этих исследованиях не было получено доказательств токсического влияния азитромицина на плод. Однако отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин. Поскольку исследования влияния на репродуктивную функцию животных не всегда соответствуют такому же эффекту у человека, азитромицин следует назначать в период беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормления грудью.

Азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих надлежащим образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводились. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность.

Исследование фертильности проводили на крысах; показатель беременности снижался после введения азитромицина. Релевантность этих данных относительно человека неизвестна.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая, что у пациентов с повышенной чувствительностью к азитромицину могут возникнуть побочные реакции (головокружение, сонливость), на время приема препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами.

Способ приминения и дозы

Перед назначением препарата следует определить чувствительность микрофлоры, вызвавшей заболевание. Азитромицин-БХФЗ следует принимать 1 раз в сутки за 1 час до еды или через 2 часа после, так как одновременный прием с пищей снижает всасывание азитромицина.

Взрослые, дети с массой тела более 45 кг.

При *инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей* в 1 день применять 500 мг однократно, а со 2 по 5 день – по 250 мг в сутки или по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г).

При *острых инфекциях урогенитального тракта* применять однократно 1 г (4 капсулы).

Для лечения начальной стадии *болезни Лайма* (хронической мигрирующей эритемы) применять однократно 1 г (4 капсулы) в 1 день и по 500 мг ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г).

Пациенты пожилого возраста.

Пожилым пациентам нет необходимости в коррекции дозы.

Поскольку пациенты пожилого возраста могут иметь нарушения проводимости сердца, рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии типа «torsade de pointes»

Печеночная недостаточность. Препарат не следует принимать пациентам с серьезными заболеваниями печени, поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью.

Почечная недостаточность. Пациентам с незначительными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) можно применять ту же дозировку, что и пациентам с нормальной функцией почек. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями

функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин).

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с интервалом в 24 часа.

Дети.

Не рекомендуется применять препарат детям с массой тела менее 45 кг в данной лекарственной форме.

Передозировка

Симптомы: побочные реакции, которые развиваются при приеме высших, чем рекомендовано, дозах препарата, подобны до наблюдаемых при применении обычных терапевтических доз, а именно: оборотная потеря слуха, боль в животе, выраженные тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор, повышение активности печеночных трансаминаз, слабость.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля. Симптоматическая терапия для поддержания функций жизненно важных органов и систем. В тяжелых случаях: меры по восстановлению водно-электролитного баланса, экстракорпоральная гемосорбция. Специфического антидота нет.

Побочные эффекты

Инфекции и инвазии: кандидоз, оральный кандидоз, влагалищные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, ринит, псевдомембранозный колит.

Система крови и лимфатическая система: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, лимфопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и ангионевротический отек.

Метаболические расстройства: анорексия.

Психические расстройства: агрессивность, нервозность, бессонница, ажитация, беспокойство**,** делирий, галлюцинации.

Нервная система: головная боль, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, дисгевзия/агевзия, синкопе, судороги, психомоторная гиперактивность, аносмия, паросмия.

Органы зрения: нарушение зрения, ухудшение зрения.

Органы чувств: нарушения слуха, ухудшение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах, вертиго. Обычно эти нарушения носят обратимый характер и связаны с длительным применением азитромицина в больших дозах.

Сердечно-сосудистая система: пальпитация, трепетание-мерцание желудочков (*torsde de pointes*), аритмии, включая желудочковую тахикардию, особенно у пациентов с риском пролонгации сердечной реполяризации; удлинение QT-интервала на ЭКГ; приливы, артериальная гипотензия.

Дыхательная система: нарушение функции дыхания, диспноэ, носовое кровотечение.

Пищеварительный тракт: желудочно-кишечный дискомфорт, диспепсия (расстройства пищеварения), тошнота, рвота, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны, дисфагия, изменение цвета языка, частый жидкий стул/диарея (в отдельных случаях приводит к обезвоживанию), боли/спазмы в животе, гастрит, запор, метеоризм, панкреатит.

Гепатобилиарная система: нарушение функции печени, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), гепатит (включая фульминантный

гепатит и некротический гепатит).

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз, реакции фотосенсибилизации, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная еритема, DRESS-синдром, сообщалось о случаях генерализованного экзентематозного пустулеза.

Опорно-двигательный аппарат: остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее, артралгия, миастения гравис.

Мочевыделительная система: дизурия, боль в области почек, острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Репродуктивная система и молочные железы: вагинит, маточное кровотечение, тестикулярные нарушения.

Системные нарушения и местные реакции: боль в груди, недомогание, астения, повышенная утомляемость, гипертермия, периферические боли, отеки, включая отек лица и периферические отеки.

Лабораторные показатели: сниженное количество лейкоцитов, повышенное количество эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, мочевины, креатинина в крови, изменения показателей калия, натрия в крови, повышение уровней хлорида, глюкозы в крови, снижение уровня бикарбоната кровиИзмененные показатели обычно нормализуются через 2-3 недели после окончания лечения.

Информация о нежелательных побочных реакциях, которые, возможно, связаны с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*, основывается на данных клинических исследований азитромицина и наблюдений в постмаркетинговый период. Эти нежелательные реакции отличаются по типу или по частоте от тех, о которых сообщалось при применении быстродействующих лекарственных форм и лекарственных

форм длительного действия.

Обмен веществ: анорексия.

Психические расстройства: головокружение, головная боль, парестезии, гипестезия, дисгевзия.

Органы зрения: ухудшение зрения.

Органы чувств: глухота, ухудшение слуха, звон в ушах.

Сердце: пальпитация.

Пищеварительный тракт: диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, частый жидкий стул.

Гепатобилиарная система: гепатит.

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность.

Опорно-двигательный аппарат: артралгия.

Системные нарушения и местные реакции: повышенная утомляемость, астения, недомогание.

Препарат содержит краситель желтый закат FCF (E 110), что может вызвать аллергические реакции, в том числе бронхиальную астму. Риск аллергии выше у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ^{o}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 6 или 10 капсул в блистере, по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Адрес

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.