

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИМЕД®
(AZIMED®)

Состав:

действующее вещество: азитромицин;

1 капсула содержит азитромицина в пересчете на 100 % вещество – 250 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, магния стеарат;

состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е 171), желатин.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы номер 0, крышка и корпус белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Макролиды. Азитромицин.
Код АТХ J01F A10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин – макролидный антибиотик, который относится к группе азалидов. Молекула образуется в результате введения атома азота в лактоновое кольцо эритромицина А. Механизм действия азитромицина состоит в ингибировании синтеза бактериального белка за счет связывания с 50 S-субъединицей рибосом и ингибирования транслокации пептидов.

Механизм резистентности.

Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности необходима, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность препарата при лечении по крайней мере некоторых типов инфекций является сомнительной.

Спектр антимикробного действия азитромицина

<u>Обычно чувствительные виды</u>
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллинчувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллинчувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>

Анаэробные бактерии
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
Другие микроорганизмы
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Виды, которые могут приобретать резистентность
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i> с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллинрезистентный
<u>Резистентные организмы</u>
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, MRSE*
Анаэробные бактерии
Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

*Метициллинрезистентный золотистый стафилококк имеет очень высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и был указан здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

Фармакокинетика.

Биодоступность после перорального приема составляет приблизительно 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 часа после приема препарата.

При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. В фармакокинетических исследованиях было показано, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме крови, что свидетельствует о сильном связывании препарата с тканями.

Связывание с белками сыворотки крови варьирует в зависимости от плазменных концентраций и составляет от 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл в сыворотке крови. Воображаемый объем распределения в состоянии равновесия (VV_{ss}) составил 31,1 л/кг.

Конечный период плазменного полувыведения полностью отражает период полувыведения с тканей на протяжении 2–4 дней.

Примерно 12 % внутривенной дозы азитромицина выделяются неизменными с мочой на протяжении следующих 3 дней. Особенно высокие концентрации неизменного азитромицина были выявлены в желчи человека. Также в желчи были выявлены 10 метаболитов, которые образовывались с помощью N- и O-деметилирования, гидроксирования колец дезозамина и агликона, и расщепления кладинозы конъюгата. Сравнение результатов жидкостной хроматографии и микробиологических анализов показало, что метаболиты азитромицина не являются микробиологически активными.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекции, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:

- инфекции ЛОР-органов (бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции дыхательных путей (бактериальный бронхит, негоспитальная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы;

- инфекции, передаваемые половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу, к любому другому компоненту препарата или к другим макролидным и кетолидным антибиотикам.

Из-за теоретической возможности эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Следует осторожно назначать азитромицин пациентам вместе с другими лекарственными средствами, 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 приблизительно на 25 %. Азитромицин необходимо принимать по крайней мере за 1 час до или через 2 часа после приема антацидов.

Цетиризин. У здоровых добровольцев при одновременном применении азитромицина на протяжении 5 дней с цетиризином 20 мг в состоянии равновесия не наблюдались явления фармакокинетического взаимодействия или существенные изменения интервала QT.

Диданозин. При одновременном применении суточных доз в 1200 мг азитромицина с диданозином не было выявлено влияния на фармакокинетику диданозина в сравнении с плацебо.

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

Зидовудин. Одноразовые дозы 1000 мг и 1200 мг или многократные дозы 600 мг азитромицина не влияли на плазменную фармакокинетику или выделение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах в периферическом кровообращении.

Производные спорыньи. Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное введение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считается, что азитромицин не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия, наблюдаемого с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию печеночного цитохрома P450 через цитохром-метаболитный комплекс.

Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и следующих препаратов, метаболизм которых в значительной мере происходит при участии цитохрома P450.

Аторвастатин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы).

Карбамазепин. В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значительного влияния на плазменные уровни карбамазепина или на его активные метаболиты.

Циметидин. В фармакокинетическом исследовании влияния однократной дозы циметидина, принятой за 2 часа до приема азитромицина, на фармакокинетику

азитромицина, никаких изменений в фармакокинетике азитромицина не наблюдалось.

Пероральные антикоагулянты типа кумарина. В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял антикоагулянтный эффект одноразовой дозы 15 мг варфарина, назначенного здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период были получены сообщения про потенцирование антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь установлена не была, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, которые получают пероральные антикоагулянты типа кумарина.

Циклоспорин. Некоторые из родственных макролидных антибиотиков влияют на метаболизм циклоспорина. Поскольку не было проведено фармакокинетических и клинических исследований возможного взаимодействия при одновременном приеме азитромицина и циклоспорина, следует тщательно взвесить терапевтическую ситуацию до назначения одновременного приема этих лекарств. Если комбинированное лечение считается оправданным, необходимо проводить тщательный мониторинг уровней циклоспорина и соответственно регулировать дозировку.

Эфавиренц. Одновременное применение одноразовой дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца ежедневно на протяжении 7 дней не вызывало какого-либо клинически существенного фармакокинетического взаимодействия.

Флуконазол. Одновременное применение одноразовой дозы азитромицина 1200 мг не приводит к изменению фармакокинетики одноразовой дозы флуконазола 800 мг. Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако наблюдалось клинически незначительное снижение C_{max} (18 %) азитромицина.

Индинавир. Одновременное применение одноразовой дозы азитромицина 1200 мг не вызывает статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который принимают в дозе 800 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней.

Метилпреднизолон. В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин существенно не влиял на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам. У здоровых добровольцев одновременное применение азитромицина 500 мг в сутки на протяжении 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама.

Нелфинавир. Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесных концентрациях (750 мг 3 раза в сутки) вызывает повышение концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных явлений не наблюдалось, соответственно, нет необходимости в регулировке дозы.

Рифабутин. Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрации этих препаратов в сыворотке крови. Нейтропения наблюдалась у субъектов, принимавших одновременно азитромицин и рифабутин. Хотя нейтропения была связана с употреблением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом азитромицина не была установлена.

Силденафил. У обычных здоровых добровольцев мужского пола не было получено доказательств влияния азитромицина (500 мг в сутки на протяжении 3 дней) на значения AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин. В фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях нельзя исключить возможность такого взаимодействия полностью; однако нет специальных данных о наличии такого взаимодействия.

Теофиллин. Отсутствуют данные о клинически существенном фармакокинетическом взаимодействии при одновременном применении азитромицина и теофиллина.

Триазолам. Одновременное применение азитромицина 500 мг в первый день и 250 мг на

второй день с 0,125 мг триазолама существенно не влияло на все фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с триазоломом и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола двойной концентрации (160 мг/800 мг) на протяжении 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7-е сутки не определяло существенного влияния на максимальные концентрации, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Значения концентраций азитромицина в сыворотке крови соответствовали таким, которые наблюдались в других исследованиях.

Особенности применения.

Аллергические реакции.

Как и в случае с эритромицином и другими макролидными антибиотиками, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в единичных случаях – с летальным исходом). Некоторые из этих реакций, вызванных азитромицином, вызывали рецидивные симптомы и требовали более длительного наблюдения и лечения.

Нарушение функции печени.

Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, следует с осторожностью назначать азитромицин пациентам с серьезными заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, что вызывает опасное для жизни нарушение функций печени, при приеме азитромицина. Возможно, некоторые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли другие гепатотоксичные лекарственные средства.

Необходимо проводить анализы/пробы функции печени в случае развития признаков и симптомов дисфункции печени, например, астении, которая быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией.

В случае определения нарушений функции печени применение азитромицина следует прекратить.

Препараты спорыньи. У пациентов, принимавших производные спорыньи, одновременный прием некоторых макролидных антибиотиков способствует быстрому развитию эрготизма. Данные, подтверждающие возможность взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицином, отсутствуют. Однако вследствие теоретической возможности эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Суперинфекции. Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется проводить наблюдение признаков суперинфекции, вызванной нечувствительными организмами, в том числе грибами.

При приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин, сообщалось о *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (CDAD), серьезность которой варьировала от слабо выраженной диареи к колиту с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору в толстом кишечнике, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию CDAD. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к antimicrobial терапии и требовать проведения колэктомии. Необходимо учитывать возможность развития CDAD у всех пациентов с диареей, вызванной применением антибиотиков. Необходимо тщательное ведение истории болезни, поскольку, как сообщалось, CDAD может иметь место на протяжении 2 месяцев после приема антибактериальных препаратов.

Нарушение функции почек. У пациентов с серьезной дисфункцией почек (скорость

клубочковой фильтрации <10 мл/мин) наблюдалось увеличение системной экспозиции с азитромицином на 33 %.

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, которые повышали риск развития сердечной аритмии и трепетания-мерцания желудочков (*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 зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- которые поточно проходят лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал QT, например, антиаритмические препараты классов IA (квинидин и прокаинамид) и III (дофетидил, 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 гипомagneмией;
- с клинически релевантной брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис.

Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, которые получают терапию азитромицином.

Стрептококковые инфекции.

Азитромицин в общем эффективен в лечении стрептококковой инфекции в ротоглотке, относительно профилактики ревматической атаки, нет никаких данных, демонстрирующих эффективность азитромицина. Антимикробный препарат с анаэробной активностью необходимо принимать в комбинации с азитромицином, если предполагается, что анаэробные микроорганизмы обуславливают развитие инфекции.

Другое.

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Исследования влияния на репродуктивную функцию животных были проведены при введении доз, отвечающих умеренно токсичным 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 эффекту у человека, азитромицин следует назначать в период беременности только по жизненным показаниям.

Кормление грудью.

Сообщалось, что азитромицин проникает в молоко человека, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко человека, не проводилось. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность.

Исследования 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.

При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами необходимо учитывать возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы и органов чувств, таких как головокружение, сонливость, нарушение зрения.

Способ применения и дозы.

Препарат применять внутрь 1 раз в сутки за 1 час до еды или через 2 часа после еды, поскольку одновременный прием с пищей нарушает всасывание азитромицина.

При применении капсулы не вскрывать и не делить!

Взрослым, лицам пожилого возраста и детям с массой тела больше 45 кг:

– при *инфекциях ЛОР-органов и дыхательных путей, кожи и мягких тканей* (кроме хронической мигрирующей эритемы) общая доза азитромицина составляет 1500 мг: 500 мг (2 капсулы за 1 прием) в сутки на протяжении 3-х дней;

– при *мигрирующей эритеме* общая доза азитромицина составляет 3 г: 1 раз в сутки на протяжении 5 дней: 1-й день – 1 г (4 капсулы по 250 мг за один прием), со 2-го по 5-й день – по 500 мг (2 капсулы по 250 мг за 1 прием);

– при *инфекциях, передающихся половым путем*, общая доза азитромицина составляет: 1 г однократно (4 капсулы по 250 мг за 1 прием).

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

Пациенты пожилого возраста.

Пациентам пожилого возраста нет необходимости менять дозировку препарата. Поскольку пациенты пожилого возраста могут принадлежать к группам риска нарушений электрической проводимости сердца, рекомендовано придерживаться осторожности при применении азитромицина, в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии *torsade de pointes*.

Почечная недостаточность.

У пациентов с незначительным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10–80 мл/мин) нет необходимости менять дозировку препарата. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин).

Печеночная недостаточность.

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с серьезными заболеваниями печени. Исследований, связанных с лечением таких пациентов, применяющих азитромицин, не проводилось.

Дети.

Детям с массой тела меньше 45 кг не рекомендуется назначать азитромицин в виде капсул.

Передозировка.

При передозировке азитромицином могут наблюдаться такие же самые побочные реакции, как и при приеме обычных терапевтических доз. Они могут включать диарею, тошноту, рвоту, обратимую потерю слуха.

Лечение: прием активированного угля и проведение симптоматической терапии, направленной на поддержку жизненных функций организма.

Побочные реакции.

Обычно азитромицин переносится хорошо. При приеме препаратов азитромицина отмечались следующие побочные реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: уведомлялось о случаях возникновения

ощущения сердцебиения, palpitations, пароксизмальных желудочковых тахикардий типа «пируэт», аритмий, включая желудочковые тахикардии и развитие артериальной гипотензии.

Со стороны пищеварительного тракта: сухость во рту, язвы ротовой полости, гиперсекреция слюны, отрыжка, дисфагия, тошнота, диарея, боль в животе, метеоризм, рвота, диспепсия, гастрит, запор, псевдомембранозный колит, панкреатит, изменения цвета языка.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, нарушения функции печени, возникновение печеночной недостаточности, которая редко приводит к летальному исходу, фульминантный и некротический гепатит, холестатическая желтуха.

Неврологические нарушения: головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия, гипестезия, сонливость, бессонница, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, anosmia, агевзия, паросмия, миастения гравис.

Психические нарушения: нервозность, тревожное возбуждение, агрессивность и тревога, беспокойство, делирий, галлюцинации.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: нарушения слуха, включая глухоту, звон в ушах, вертиго.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны органов дыхания: диспноэ, носовое кровотечение, пневмония, фарингит, нарушение функции дыхания, ринит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, дерматит, сухость кожи, гипергидроз, синдром Стивенса–Джонсона, фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в суставах, остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, боль в почках, острая почечная недостаточность и интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: маточное кровотечение, тестикулярные нарушения.

Инфекции и инвазии: кандидоз, в том числе кандидоз ротовой полости; вагинальная инфекция; грибковая инфекция, бактериальная инфекция, гастроэнтерит.

Аллергические реакции: повышенная чувствительность, анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Системные нарушения: повышенная утомляемость, анорексия, боль в груди, отеки, недомогания, астения, приливы, отек лица, гипертермия, боль, периферический отек.

Изменения со стороны лабораторных показателей: лимфоцитопения, эозинофилия, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов, повышение уровня тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, уменьшение количества бикарбонатов крови, повышение аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, бикарбоната, отклонение уровня натрия, повышение билирубина, креатинина и мочевины в крови, повышение уровня хлорида, глюкозы, а также изменения уровня калия в крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 6 или 10 капсул в блистере, 1 блистер в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.
Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.