

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20__ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Азитро[®]

Международное непатентованное название

Азитромицин

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы 250 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды. Азитромицин.

Код АТХ J01FA10

Показания к применению

Азитро[®] показан к применению у взрослых, пожилых и детей с массой тела >45 кг.

- бронхит, синусит
- внебольничная пневмония
- фарингит/тонзиллит
- средний отит
- инфекции кожи и мягких тканей
- неосложненные инфекции половых органов, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*

Предъявляемые терапевтические рекомендации, относительно надлежащего использования антибактериальных лекарственных препаратов, должны соблюдаться неукоснительно.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу азитромицину, эритромицину, группе макролидов/кетолидов или к вспомогательным веществам
- совместный прием с алкалоидами (дигидроэрготамин, эрготамин)
- тяжелые нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и период лактации
- дети с массой тела менее 45 кг

Необходимые меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Как и в случае с эритромицином и другими макролидами, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, в том числе отеке Квинке и анафилаксии (в редких случаях со смертельным исходом), лекарственной реакции с эозинофилией, тяжелой кожной реакции, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях со смертельным исходом) и системными симптомами (DRESS-синдром). Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения.

Гепатотоксичность

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности. У некоторых пациентов, возможно, имелись существующие заболевания печени или они принимали другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, сопровождающиеся с желтухой, изменением цвета мочи, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, немедленно провести функциональные пробы печени, анализы. При развитии дисфункции печени необходимо прекратить прием азитромицина.

Производные алкалоидов спорыньи

У пациентов, получающих производные эрготамина, появление эрготизма спровоцировано одновременным приемом некоторых макролидных антибиотиков. Нет данных относительно возможности взаимодействия между спорыньей и азитромицином. Тем не менее, из-за теоретической возможности развития эрготизма, азитромицин и производные спорыньи принимаются отдельно.

Удлинение интервала QT

Пролонгированная сердечная реполяризация и удлинение интервала QT,

ведущие к риску развития сердечной аритмии и двунаправленной тахикардии, отмечались при лечении с другими макролидами, включая азитромицин. Следующие состояния повышают риск развития желудочковых аритмий (в том числе двунаправленной тахикардии), которые могут привести к остановке сердца, вследствие чего азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с текущими проаритмогенными состояниями (особенно женщины и пожилые пациенты), например:

- с врожденным или документально подтвержденным удлинением интервала QT
- пациенты, которые в настоящее время проходят лечение с другими активными веществами, известными как удлиняющие интервал QT, например, антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин
- с нарушением электролитного баланса, особенно в случаях гипокалиемии и гипомагниемии
- с клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Суперинфекции

Как и при приеме любых антибиотиков, рекомендуется наблюдение за признаками суперинфекции, вызванное резистентными микроорганизмами, включая грибы.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, сообщалась во всех случаях использования антибактериальных агентов, включая азитромицин, и может варьироваться по степени тяжести от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile производит токсины A и B, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *C. difficile* (CDAD). Штамм, производящий гипертоксин *C. difficile* приводит к повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и могут потребовать проведение колэктомии. CDAD должен учитываться у всех пациентов, которые жалуются на диарею после использования антибиотиков. Необходим тщательный анамнез, так как CDAD может развиваться через два месяца после введения антибактериальных агентов.

Стрептококковые инфекции

Пенициллин, как правило, является препаратом выбора при лечении ларингита /тонзиллита, вызванных *Streptococcus pyogenes* и используется в качестве профилактики в острой ревматической лихорадке.

Азитромицин, как правило, эффективен против стрептококкового фарингита, но нет информации, касательно его эффективности для предотвращения острой ревматоидной лихорадки.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин) наблюдалось 33% увеличение системного воздействия азитромицина.

Печеночная недостаточность

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности.

У некоторых пациентов, возможно, имелись существующие заболевания печени или они принимали другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии, немедленно провести функциональные пробы печени, анализы. При развитии дисфункции печени необходимо остановить прием азитромицина.

Миастения гравис

Обострение симптомов миастении и новое начало синдрома миастении были зарегистрированы у пациентов, получающих азитромицин.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Антациды: при изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина не отмечали изменений биодоступности, хотя максимальная концентрация азитромицина в плазме крови снижалась на 25%. Пациентам не следует одновременно принимать азитромицин и антациды.

Цетиризин: у здоровых добровольцев, совместный прием 5-дневного курса азитромицина с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не привело к фармакокинетическому взаимодействию и значимому изменению в интервале QT.

Диданозин (дидезоксиинозин): совместный прием 1200 мг/сут азитромицина 400 мг/сут диданозина у ВИЧ-положительных пациентов, не влияет на равновесное состояние фармакокинетики диданозина по сравнению с плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина): Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата Р- гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин: при однократном применении 1000 мг и многократном применении 1200 мг или 600 мг азитромицина выявлено незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в мононуклеарах периферической крови. Остаётся неопределенной клиническая значимость данных показателей, но, возможно, они могут пригодиться пациентам.

Азитромицин не взаимодействует с системой цитохрома P450 печени. Он не участвует в фармакокинетическом лекарственном взаимодействии, как эритромицин и другие макролиды.

Азитромицин не индуцирует или инактивирует цитохром P450 с помощью комплекса цитохром-метаболит.

Производные эрготамина: из-за теоретической возможности развития эрготизма, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Фармакокинетические исследования были проведены с азитромицином и следующими препаратами с известным цитохром P450- опосредованным метаболизмом.

Аторвастатин: совместное введение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не изменяло концентрацию аторвастатина в плазме крови (на основе анализа HMG CoA-редуктазы). Тем не менее, зарегистрированы постмаркетинговые случаи рабдомиолиза у пациентов, получающих азитромицин со статинами.

Карбамазепин: в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицина на здоровых добровольцев, препарат не оказал значительного влияния на уровень карбамазепина в плазме крови или на его активные метаболиты.

Циметидин: изменение фармакокинетики азитромицина не отмечалось в фармакокинетическом исследовании, изучающем действие разовой дозы циметидина, принятой за 2 часа до азитромицина, на фармакокинетику азитромицина.

Пероральные кумариновые антикоагулянты: в фармакокинетических исследованиях взаимодействия азитромицин не меняет антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, введенной здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период получены сообщения об усилении антикоагуляции после совместного приема азитромицина и пероральных кумариновых антикоагулянтов. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать частоту мониторинга протромбинового времени, при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты, типа кумарина.

Циклоспорин: в фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней перорально получали 500 мг/день азитромицина, а затем однократно перорально 10 мг/кг циклоспорина, C_{\max} и AUC_{0-5} циклоспорина оказались значительно повышенными.

Следовательно, следует проявлять осторожность, прежде чем рассматривать одновременное введение этих препаратов. Если совместное введение этих препаратов необходимо, следует контролировать уровни циклоспорина и соответствующим образом скорректировать дозу.

Эфавиренз: совместный прием однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренза в день в течение 7 дней не приводит к клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Флуконазол: совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общее воздействие и период полувыведения азитромицина не изменялись при совместном введении с флуконазолом, однако, наблюдалось клинически незначительное снижение C_{max} (18%) азитромицина.

Индинавир: совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не оказал статистически значимого воздействия на фармакокинетику индинавира, вводимого в дозировке 800 мг три раза в день в течение 5 дней.

Метилпреднизолон: В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам: у здоровых добровольцев совместное введение с азитромицином 500 мг/сут в течение 3 дней не вызывает клинически значимых изменений в фармакокинетике и фармакодинамике однократной дозы 15 мг мидазолама.

Нелфинавир: совместное введение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Клинически значимых нежелательных реакций не наблюдалось и коррекции дозы не требуется.

Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не повлияло на концентрацию этих препаратов в плазме крови.

Нейтропению выявляли при одновременном применении азитромицина и рифабутина. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом азитромицина не была установлена.

Силденафил: у нормальных здоровых мужчин-добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на 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 невозможно полностью исключить вероятность взаимодействия. Тем не менее, не было получено конкретных доказательств того, что такое взаимодействие имело место.

Теофиллин: не получено доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между азитромицином и теофиллином при их одновременном применении здоровыми волонтерами.

Триазолам: у 14 здоровых добровольцев совместное введение азитромицина 500 мг на 1 день и 250 мг на 2 день с 0,125 мг триазолама на 2 день не оказало существенного влияния на любую из фармакокинетических переменных для триазолама, по сравнению с совместным введением триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол: совместное введение триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг / 800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7 день не оказало существенного влияния на максимальную концентрацию, общее воздействие или выведение триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке были похожи на таковые, наблюдаемые в других исследованиях.

Специальные предупреждения

В состав вспомогательных веществ входит лактоза, поэтому противопоказано лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Во время беременности или лактации

Адекватные данные о применении азитромицина у беременных отсутствуют. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного вредного воздействия азитромицина на плод не выявлено, однако препарат проникал через плаценту. Безопасность применения азитромицина во время беременности не подтверждена, поэтому в этот период азитромицин назначают только в том случае, если предполагаемая польза превышает риск.

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

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

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данных о влиянии азитромицина на способность пациента управлять машиной или потенциально опасными механизмами нет.

В связи с возможностью возникновения таких нежелательных эффектов, как головокружение и судороги, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятий с опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Детям с массой тела >45 кг и взрослым, включая пожилых:

Суточная доза составляет 500 мг в день, в один прием, в течение 3 дней (общая доза 1500мг). При неосложненных инфекциях половых органов, вызванных хламидиями, назначают однократно 1000 мг в сутки. Для восприимчивых гонококков рекомендуемая доза азитромицина составляет 1000 мг или 2000 мг в комбинации с 250 мг или 500 мг цефтриаксона, в соответствии с практическими рекомендациями для лечения. Для пациентов, страдающих аллергией на пенициллин и(или) цефалоспорины, перед назначением препаратов следует проконсультироваться с лечащим врачом.

Особые группы пациентов

Дети

Препарат Азитро[®] в капсулах не предназначен для пациентов с массой тела менее 45 кг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями печени.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 10 - 80 мл/мин) корректировки дозы не требуется. Следует проявлять осторожность при назначении азитромицин пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин).

Метод и путь введения

Азитро[®] следует принимать за час до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 раз в сутки.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: временная потеря слуха, сильная тошнота, рвота и диарея.

Лечение: общая симптоматическая и поддерживающая терапия, при необходимости активированный уголь.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

– диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм

Часто

- головокружение, головная боль, извращение вкуса, парестезии
- нарушение зрения
- глухота
- рвота, диспепсия, анорексия
- зуд, сыпь
- артралгия, усталость
- снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, снижение содержания бикарбоната в сыворотке крови

Нечасто

- кандидоз (включая оральный), вагинальные инфекции
- лейкопения, нейтропения, эозинофилия
- ангионевротический отек, гиперчувствительность
- нервозность
- гипестезия, бессонница, сонливость
- нарушение слуха, шум в ушах
- сердцебиение
- запор, гастрит, гастроэнтерит, гиперсекреция слюнных желез
- гепатит
- реакция фоточувствительности, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона
- отек, астения, недомогание, боль в груди
- повышение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение билирубина, мочевины и креатинина в крови, аномальный уровень калия в крови
- остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее
- дизурия, боль в области почки
- метроррагия, поражение яичек

Редко

- возбуждение
- головокружение
- аномальная печеночная функция
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Неизвестно

- псевдомембранозный колит
- тромбоцитопения, гемолитическая анемия
- анафилактическая реакция
- агрессия, тревога
- обмороки, судороги, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения gravis

- двунаправленная (пируэтная) тахикардия, аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT интервала на электрокардиограмме
- артериальная гипотензия
- панкреатит, изменение цвета языка
- печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом), молниеносный гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха
- токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
- острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активное вещество - азитромицина дигидрата 262.0 мг
(в пересчёте на азитромицин) 250.0 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, полисорбат-80, кальция стеарат

состав желатиновых капсул: желатин, натрия лаурилсульфат, макрогол 6000, кислота уксусная ледяная, титана диоксид (Е 171)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Твердые желатиновые капсулы белого цвета. Размер капсулы № 1. Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 6 капсул с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Допускается информацию из утвержденной инструкции по медицинскому применению на казахском и русском языках наносить на пачку.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты phv@santo.kz