

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АЗИТРАЛ

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.
- Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер: ЛС-001242

Торговое название: Азитрал

Международное непатентованное название: Азитромицин

Химическое название: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибо-гексопиранозил)окси]-2-этил-3,4,10-тригидрокси- 3,5,6,8,10,12,14-гептаметил- 11-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)- β -D-ксило-гексопиранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентодекан-15-он, дигидрат

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Наименование компонентов	Количество
<i>Активное вещество:</i>	
Азитромицин	500 мг
в форме азитромицина дигидрата	525 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Натрия лаурилсульфат	3,0 мг
Магния стеарат	2,0 мг
<i>Состав оболочки:</i>	

Титана диоксид	1,1999 %
Вода	14,5 ± 1,5 %
Натрия лаурилсульфат	0,08 %
Метилпарагидроксибензоат	от 0,64 до 0,8 %
Пропилпарагидроксибензоат	от 0,16 до 0,2 %
Желатин	до 100 %

Описание: Твердые желатиновые капсулы, размер «0», корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул – белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик, азалид.

Код АТХ: [J01FA10]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, подавляет биосинтез белков микроорганизма. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Активен в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов: *Streptococcus* spp. (групп а, в, с, g), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительный), *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный); грамотрицательных аэробных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*; некоторых анаэробных микроорганизмов: *Prevotella* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Porphyriomonas* spp.; а также *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Borrelia burgdorferi*.

Микроорганизмы, способные развить устойчивость к азитромицину: грамположительные аэробы (*streptococcus pneumoniae* (пенициллинустойчивый)). Изначально устойчивые микроорганизмы:

грамположительные аэробы (*enterococcus faecalis*, *staphylococcus spp.* (метициллинустойчивые стафилококки проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам), грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину); анаэробы (*bacteroides fragilis*).

Фармакокинетика

Азитромицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5 – 2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %.

Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10-50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах, особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24-34 %) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в течение 5-7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения.

50 % выводится с желчью в неизменном виде, 6 % - почками, в печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны.

Выведение азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14-20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч – в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 раз/сут.

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): капсулы – максимальная плазменная концентрация (C_{max}) снижается (на 52 %) и показатель площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (на 43 %). У пожилых мужчин (65-85 лет) фармакокинетические параметры не меняются, у женщин увеличивается C_{max} (на 30-50 %).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:

Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит);

Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальная пневмония, в том числе вызванная атипичными возбудителями, бронхит);

Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);

Инфекции урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит), вызванные *Chlamydia trachomatis*;

Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (*erythema migrans*);

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, или другим компонентам препарата; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью); тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 40 мл/мин); дефицит

лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период лактации (на время лечения приостанавливают); детский возраст до 12 лет с массой тела менее 45 кг; одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Миастения; легкое и умеренное нарушение функции печени; легкое и умеренное нарушение функции почек (КК более 40 мл/мин); у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов): с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих терапию антиаритмическими препаратами классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомагниемии, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца, или тяжелой сердечной недостаточностью; одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина; беременность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Может применяться, когда потенциальная польза для матери значительно превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки.

Взрослым (включая пожилых людей) и детям старше 12 лет с массой тела свыше 45 кг

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей - 500 мг/сут за 1 прием в течение 3-х дней (курсовая доза 1,5 г).

При инфекциях урогенитального тракта (неосложненный уретрит или цервицит), вызванных Chlamydia trachomatis - однократно 1 г.

При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (erythema migrans) - 1 г в первый день и 500 мг ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза - 3 г).

При применении у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (КК более 40 мл/мин), у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, а так же у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто – не менее 10%; часто – не менее 1%, но менее 10%; нечасто – не менее 0,1%, но менее 1%; редко – не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко – менее 0,01%; неизвестная частота – не может быть оценена, исходя из имеющихся данных.

Инфекционные заболевания: нечасто – кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта и гениталий, пневмония, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; неизвестная частота – псевдомембранозный колит.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия.

Аллергические реакции: нечасто – ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности; неизвестная частота – анафилактическая реакция.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность; редко – агитация; неизвестная частота – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная

гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Со стороны органов зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – расстройство слуха, вертиго; неизвестная частота – нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу; неизвестная частота – понижение артериального давления, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия типа «пируэт», желудочковая тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; часто – тошнота, рвота, боль в животе; нечасто – метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редко – изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха; неизвестная частота – печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени); некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость; редко – реакция фотосенсибилизации; неизвестная частота – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; неизвестная частота – артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – дизурия, боль в области почек; неизвестная частота – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – метrorрагии, нарушение функции яичек.

Прочие: нечасто – астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки.

Лабораторные данные: часто – снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, повышение количества базофилов, повышение количества моноцитов, повышение количества нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови; нечасто – повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение содержания хлора в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение количества тромбоцитов, повышение гематокрита, повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови, изменение содержания натрия в плазме крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Лечение должно быть ориентировано на имеющиеся симптомы.

Специфического антидота (противодействующего вещества) не существует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Антациды (алюминий и магний содержащие) и пища снижают абсорбцию азитромицина, поэтому интервал между их приемом должен составлять 1 ч до или 2 ч после приема пищи и указанных лекарственных средств.

Цетиризин

Одновременное применение в течение 5 дней у здоровых добровольцев азитромицина с цетиризином (20 мг) не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.

Диданозин (дидезоксинозин)

Одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показателей диданозина по сравнению с группой плацебо.

При необходимости совместного приема с *варфарином* рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени.

Циметидин

В фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.

При одновременном применении с *зидовудином* азитромицин оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в том числе выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта неясно.

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома P450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома P450.

Эфавиренз

Одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфаиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7 дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Флуконазол

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18%), что не имело клинического значения.

Индинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней).

Метилпреднизолон

Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Дигоксин

Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови.

Эрготамин и дигидроэрготамин: усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия).

Триазолам: снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолама.

Одновременное применение *аторвастатина* и азитромицина не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем *циклоспорин* (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-5}) циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.

Одновременное применение азитромицина и *нелфинавира* вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в сыворотке крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.

Одновременное применение азитромицина и *рифабутина* не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутин иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутин, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутин и нейтропенией не установлена.

Силденафил

При применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном назначении *терфенадина* и азитромицина, поскольку было установлено, что одновременный прием терфенадина и различных видов антибиотиков вызывает аритмию и удлинение QT интервала. Исходя из этого, нельзя

исключить вышеуказанных осложнений при совместном приеме терфенадина и азитромицина.

Теofilлин

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином.

Триазолам/мидазолам

Значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Одновременное применение триметоприма/ сульфаметоксазола с азитромицином не выявило существенного влияния на St_{max} , общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Препарат Азитрал следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема антацидных препаратов и пищи.

Препарат Азитрал следует применять с осторожностью пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия терапию препаратом Азитрал следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

У пациентов с нарушениями функции почек (КК более 40 мл/мин) легкой и средней степени тяжести терапию препаратом Азитрал следует проводить с осторожностью под контролем состояния функций почек.

При применении препарата Азитрал как на фоне приема, так и через 2-3 недели после прекращения лечения возможно развитие диареи, вызванной *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит). В легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина, бацитрацина или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Так же как при проведении любой антибиотикотерапии, при лечении азитромицином, возможно присоединение суперинфекции (в т.ч. грибковой). При фарингите и тонзиллите, вызванном *Streptococcus pyogenes*, антибиотиками выбора являются пенициллины. Эффективность азитромицина для профилактики ревматической лихорадки неизвестна.

Применение препарата Азитрал может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

После отмены лечения реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

Препарат Азитрал не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, так как фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Азитромицин в дозировках, превышающих рекомендуемые, может влиять на способность управлять транспортным средством или оборудованием.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ НЕИСПОЛЬЗОВАННОГО ПРЕПАРАТА

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы по 500 мг.

По 3 капсулы в блистер.

По 1 блистеру в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Держатель РУ:

Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.

Шрея Хаус, 301/А, Переира Хил Роуд, Андери (Ист.), Мумбай – 400 099, Индия.

Произведено:

Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.

В-9/2, МИДС, Валудж, Аурангабар – 431 136, штат Махараштра, Индия.

Претензии потребителя направлять по адресу представительства:

111033, г. Москва, ул. Золоторожский вал, д. 11, стр. 21

тел.: (495) 970-15-80