

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЗИТРОЦИН (ZITHROCIN)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату еквівалентно азитроміцину безводному – 125 мг або 250 мг, або 500 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, лактоза моногідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, Опадрій синій 03В50883: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТС J01FA10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-яких інших макролідних або кетолідних антибіотиків та до допоміжних речовин препарату.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Зитроцин застосовують 1 раз на добу за 1 годину до або 2 години після їди, оскільки одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку, і діти з масою тіла понад 45 кг.

При інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми): 500 мг на добу протягом 3 днів.

При мігруючій еритемі: 1 раз на добу протягом 5 днів, 1-й день 1 г, потім по 500 мг з 2-го по 5-й день.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом: 1 г одноразово.

У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

Для людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну > 40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв.

Відповідно, слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

Печінкова недостатність

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції ангіоневротичний набряк

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, нейтропенія, гемолітична анемія

З боку обміну речовин, метаболізму: анорексія.

З боку психіки: агресивність, неспокій, тривога, тривожне збудження, нервозність.

З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, сонливість, безсоння, синкопе, головний біль, судоми, агевзія, дисгевзія, аносмія, паросмія, парестезії, гіпестезії, психомоторна гіперактивність, міастенія гравіс.

З боку органів слуху: глухота, дзвін у вухах.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»; аритмія, пов'язана зі шлуночковою тахікардією; тріпотіння мерехтіння шлуночків; артеріальна гіпотензія

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми), рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, диспепсія, гастрит, спотворення смаку та відчуття запахів, запор, зміна кольору язика, панкреатит.

З боку печінки і жовчного міхура: порушення функції печінки гепатит; печінкова недостатність, що рідко може призвести до летального наслідку; фульмінантний гепатит; некротичний гепатит; холестатична жовтяниця.

З боку шкіри: свербіж, висипання, фоточутливість, кропив'янка, світлочутливість; серйозні шкірні реакції, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія.

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

З боку репродуктивної системи: вагініт.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, біль у грудях, набряк, нездужання, астенія.

Інфекції: кандидоз, кандидоз ротової порожнини, вагінальна інфекція, псевдомембранозний коліт.

Дослідження: зменшення кількості лімфоцитів, збільшення кількості еозинофілів і зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення аланінамінотрансферази, підвищення білірубіну крові, підвищення креатиніну крові, зміни вмісту калію у крові, подовжений інтервал QT на електрокардіограмі.

Передозування.

Типові симптоми передозування: оборотне порушення слуху, виражені нудота, біль у животі, блювання, діарея/часте рідке випорожнення, посилення проявів інших побічних реакцій.

Лікування: у випадку передозування необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Враховуючи недостатність даних щодо безпеки застосування препарату, не рекомендується призначати азитроміцин у період вагітності або годування груддю, за винятком випадків, коли очікуваний позитивний ефект для матері перевищує можливий ризик від застосування препарату для плода або дитини.

Дані щодо проникнення препарату у грудне молоко відсутні. Азитроміцин можна застосовувати у період годування груддю лише у разі крайньої необхідності, коли відповідне альтернативне лікування недоступне.

Діти.

Таблетки Зитроцин рекомендується застосовувати дітям з масою тіла понад 45 кг.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Рідко повідомлялося, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій викликали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалуQT, які асоціювались із ризиком розвитку серцевої аритмії та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками.

З обережністю слід призначати азитроміцин пацієнтам із підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класу IA і III, цизаприд і терфенадин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Стрептококові інфекції. Пеніцилін є препаратом першого вибору у лікуванні фарингіту/тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*, а також у профілактиці гострого ревматичного поліартрити.

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу у ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматичного поліартрити.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (наприклад мікози).

Оскільки азитроміцин елімінується переважно через печінку, препарат не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки.

Порушення функції печінки. При появі ознак порушення функції печінки, таких як астенія, що швидко розвивається, у поєднанні з жовтяницею, потемнінням сечі, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією необхідно провести дослідження функції печінки.

Міастенія гравіс. Повідомлялося про випадки розвитку міастенічного синдрому та про загострення симптомів міастенії гравіс у пацієнтів, які отримують азитроміцин.

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, іноді виникали явища ерготизму унаслідок одночасного застосування деяких макролідних антибіотиків. Дані про можливу лікарську взаємодію між ріжками та азитроміцином відсутні, проте через теоретичну можливість виникнення ерготизму азитроміцин не слід одночасно призначати із похідними ріжків.

Діарея. При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки виникнення діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* у діапазоні від слабкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C.difficile*.

Штами *C. difficile*, що продукують токсини А і В, підвищують рівень захворюваності та летальності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Можливість розвитку діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile*, слід брати до уваги в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинути через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (GRF < 10 мл/хв) спостерігали 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, таких як запаморочення, сонливість, судоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, які можуть подовжувати інтервал-QT.

Антациди: при одночасному застосуванні антацидів загалом не спостерігаються зміни у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшуються на 30 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за годину до або 2 години після прийому антациду. Зміни фармакокінетики азитроміцину при застосуванні циметидину за 2 години до застосування азитроміцину відсутні.

Карбамазепін: фармакокінетична взаємодія азитроміцину не виявляє значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циклоспорин: у фармакокінетичному дослідженні при прийомі протягом 3 днів азитроміцину у дозі 500 мг /добу перорально, а потім прийому разової дози 10 мг/кг циклоспорину було виявлено достовірне підвищення значень C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід бути обережним, розглядаючи одночасне призначення цих препаратів. Якщо таке одночасне застосування є необхідним, слід проводити моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно корегувати дозу.

Кумаринові антикоагулянти: повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумарин-подібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин: супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин з субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, призводить до підвищеного рівня субстрату Р-глікопротеїну у сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Метилпреднізолон: азитроміцин не виявляє значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Терфенадин: не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати у комбінації з терфенадином.

Теофілін: азитроміцин не впливає на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводить до підвищених рівнів теофіліну в сироватці крові.

Зидовудин: одночасне застосування азитроміцину (одноразові 1000 мг та багаторазові 1200 мг або 600 мг дози) чинять незначний вплив на плазмову фармакокінетику чи екскрецію з сечею зидовудину чи його глюкуронідного метаболіту. Однак застосування азитроміцину спричиняє збільшення концентрацій фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у мононуклеарах периферичної крові.

Диданозин: при одночасному вживанні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином не виявляється вплив на фармакокінетику диданозину.

Ефавіренц– одночасне застосування разової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щодоби протягом 7 днів не спричиняє будь-якої клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії.

Рифабутин: одночасне вживання азитроміцину і рифабутину не впливає на плазмові концентрації цих препаратів. Нейтропенія спостерігалась у суб'єктів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням

рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом з азитроміцином не був встановлений.

Цетиризин – одночасне застосування у 5- денному курсі азитроміцину з 20 мг цетиризину у рівноважному стані не призводить до фармакокінетичної взаємодії та суттєвих змін інтервалу QT.

Похідні ріжків – з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму не слід одночасно застосовувати азитроміцин з похідними ріжків.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважають, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію чи інактивацію цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Аторвастатин – одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) і азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняє зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази).

Циметидин – не виявляються зміни у фармакокінетиці азитроміцину за умови застосування циметидину за 2 години до азитроміцину.

Флуконазол – одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не змінює фармакокінетику разової дози 800 мг флуконазолу. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінюється при одночасному застосуванні флуконазолу, проте при цьому спостерігається зниження C_{max} азитроміцину (на 18 %), що не має клінічного значення.

Індінавір – одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який призначається по 800 мг три рази на добу протягом 5 днів.

Мідазолам – одночасне застосування 500 мг азитроміцину на добу протягом 3 днів не спричиняє клінічно значимих змін фармакокінетики і фармакодинаміки разової 15 мг дози мідазоламу.

Триазолам – одночасне застосування азитроміцину 500 мг в 1-й день і 250 мг в 2-й день з 0,125 мг триазоламу в 2-й день не спричиняє суттєвого впливу на фармакокінетичні показники триазоламу.

Нелфінавір – застосування нелфінавіру спричиняє збільшення концентрацій азитроміцину у сироватці крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

Силденафіл – у чоловіків не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг щодоби протягом 3 днів) на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Триметоприм/сульфаметоксазол – одночасне застосування триметоприму/сульфаме-токсазолу (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з 1200 мг азитроміцину на сьомий день не спричиняє суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу.

Доксорубіцин. Клінічні дослідження взаємодії між лікарськими засобами для азитроміцину і доксорубіцину не проводилися. Клінічна значущість цих доклінічних досліджень невідома.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Азитроміцин – представник нової підгрупи макролідних антибіотиків – азалідів. Зв'язується з субодиницею 50S рибосоми 70S чутливих мікроорганізмів, пригнічуючи РНК-залежний синтез білка, сповільнює ріст і розмноження бактерій, при високих концентраціях можливий бактерицидний ефект.

Має широкий спектр антимікробної дії. До препарату чутливі грампозитивні коки *Streptococcus pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, стрептококи груп C, F і G, *S. viridans*; *Staphylococcus aureus*; грам негативні бактерії – *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordatella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*; деякі анаеробні мікроорганізми – *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus species*, а також *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Не впливає на грам позитивні мікроорганізми, стійкі до еритроміцину.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо Азитроміцин швидко всмоктується з травного каналу. Біодоступність становить близько 37 % (ефект «першого проходження»). Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2,5- 3 години і становить 0,4 мг/л при прийомі внутрішньо 500 мг препарату. Азитроміцин добре проникає у дихальні шляхи, органи і тканини уrogenітального тракту, зокрема у передміхурову залозу, у шкіру і м'які тканини. Концентрація препарату у тканинах і клітинах у 10–100 разів вища, ніж у сироватці крові. Стабільний рівень у плазмі досягається через 5-7 днів. Препарат у великій кількості накопичується у фагоцитах, які транспортують його у місця інфекції і запалення, де поступово вивільняють у процесі фагоцитозу.

З білками зв'язується обернено пропорційно до концентрації в крові (7-50 % препарату). Близько 35 % метаболізується у печінці шляхом деметилювання, втрачаючи активність.

Більше 50 % дози виводиться з жовчю у незміненому вигляді, приблизно 4,5 % – із сечею протягом 72 годин.

Період напіввиведення із плазми становить 14-20 годин (в інтервалі 8-24 годин після прийому препарату) і 41 годину (в інтервалі 24-72 годин). Прийом їжі значно змінює фармакокінетику.

З віком параметри фармакокінетики не змінюються у чоловіків (65-85 років), у жінок збільшується максимальна концентрація (C_{max}) на 30-50 %; у дітей у віці 1-5 років знижуються C_{max} , $T_{1/2}$, площа під фармакокінетичною кривою.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 125 мг або 250 мг – блакитного кольору двоопуклі круглі таблетки, вкриті оболонкою; таблетки по 500 мг – блакитні капсулоподібні таблетки, вкриті оболонкою, з рискою з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі до 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 125 мг або по 250 мг – по 6 таблеток у блістері, вміщеному у картонну коробку.

Таблетки по 500 мг – по 3 таблетки у блістері, вміщеному у картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Юнік Фармасьютикал Лабораторіз» (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»).

Місцезнаходження. Ділянка № 218-219, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Еріа, Панол 394 116, Гуджарат, Індія.