

**ИНСТРУКЦИЯ**

4091 - 2017

по медицинскому применению лекарственного средства  
(информация для пациента)  
**АЗИКАР**

**Наименование лекарственного средства**

Азикар, Azicare

**Международное непатентованное название**

Азитромицин, Azithromycin

**Качественный и количественный состав****1 капсула Азикара 250 мг содержит:***активные ингредиенты:* азитромицин (в форме дигидрата) 250 мг;*вспомогательные вещества:* лактоза безводная, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат;*оболочка капсулы:* желатин, вода дистиллированная, метилпарабен Е 218, пропилпарабен Е 216, бриллиантовый голубой Е 133, кармуазин Е 122, апельсиновый желтый Е 110, тартразин Е 102, титана диоксид Е 171.**Фармацевтическая форма**

Капсулы

**Краткая характеристика готовой лекарственной формы**

Бежево-голубые капсулы с логотипом Фармакар на крышечке и теле капсулы.

**Фармакологические свойства****Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Азитромицин.

КОД АТХ: J01FA10

**Фармакодинамика****Механизм действия**

Азикар является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азалиды. Молекула сконструирована добавлением атома кислорода к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое имя азитромицина: 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Молекулярный вес составляет 749,0.

Механизм действия азитромицина обусловлен связыванием с 50 S единицей рибосомы, что препятствует синтезу бактерицидных белков и транслокации пептидов.

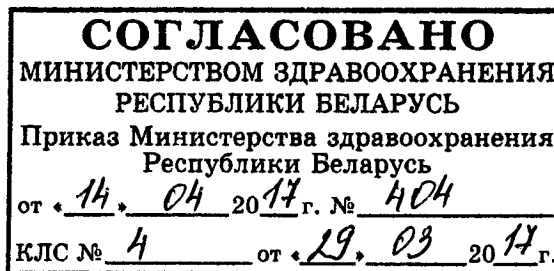
**Механизм резистентности**

Резистентность к азитромицину может быть естественной или приобретенной. Три основных механизма резистентности у бактерий: альтерация таргет-стороны, альтерация в антибиотический транспорт и модификация антибиотика.

Полная перекрестная резистентность существует между следующими микроорганизмами: *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитический стрептококк группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метицилин, резистентный *S aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, остальным макролидам и линкозамидам.

**Предельные концентрации (Breakpoints)**

Предельными концентрациями чувствительности к азитромицину для типичных патогенов являются:



23.05.16

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 4091 - 2017 пограничные концентрации минимальных подавляющих концентраций (МПК):

Наименование микроорганизмов	Предельные концентрации, связанные с типом (S<R>)	
	Чувствителен (S)	Резистентен (R)
<i>Staphylococcus</i>	< 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	< 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Haemophilis influenzae</i>	< 0,12 мг/л	> 4 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л

Для определения чувствительности этих бактерий к другим макролидам (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин) может использоваться эритромицин. При внутривенном введении макролиды оказывают влияние на *Legionella pneumophila* (минимальная подавляющая концентрация эритромицина < 1 мг/л).

Макролиды применяются при лечении инфекций вызванных *Campylobacter jejuni* (минимальная подавляющая концентрация эритромицина < 4 мг/л). Азитромицин используется для лечения инфекций, вызванных *S.typhi* (минимальная подавляющая концентрация < 16 мг/л) и *Shigella* spp.

Корреляция между МПК макролидов для *H. influenzae* и клиническим результатом, не четко выраженная, особенно в более тяжелых случаях. Таким образом, МПК макролидов и родственных антибиотиков для дикого типа *H.influenzae* установлена как среднее значение.

**Чувствительность**

Частота появления приобретенной резистентности может отличаться для выбранных образцов как географически, так и по временному параметру, и локальная информация о резистентности была бы очень желательна, особенно при лечении тяжелых форм инфекции. Нужно посоветоваться со специалистом, когда частота появления приобретенной резистентности такова, что под вопросом становится само применение лекарства у нескольких последних типов инфекций.

**Антимикробный спектр азитромицина**

<b>ОБЫЧНЫЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ</b>
Аэробные грамположительные микроорганизмы:
<i>Staphylococcus aureus</i>
Метициллин - чувствителен
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пенициллин - чувствителен
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:
<i>Haemophilis influenzae</i>
<i>Haemophilis parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurela multocida</i>
Аэробные микроорганизмы:
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyriomonas</i> spp.
Другие микроорганизмы:
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Вызывающие проблемы источники приобретенной резистентности:
Аэробные грамположительные микроорганизмы:

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пенициллин - интермедиарно резистентен
Пенициллин - резистентен
<b>ЕСТЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ</b>
Аэробные грамположительные микроорганизмы:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus MRSA, MRSE*</i>
Анаэробные микроорганизмы:
<i>Bacteroidis fragilis</i> группа

\* метициллин резистентные стафилококки имеют высокую частоту появления приобретенной резистентности к макролидам и указаны здесь, потому что они редко чувствительны к азитромицину

### Фармакокинетические свойства

#### Абсорбция

Биодоступность после орального приема составляет 37%. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после приема препарата через 2-3 часа.

#### Распределение

Азитромицин быстро переходит из сыворотки в ткань и органы, где достигает концентрацию в 50 раз большую, чем в сыворотке, что говорит о том, что препарат связывается с тканями. Связывание с протеином в сыворотке варьируется в зависимости от концентрации в плазме и в размере от 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл сыворотки. Среднее значение объема распределения азитромицина в состоянии динамического равновесия (V<sub>Vss</sub>) составляет 31 л/кг.

#### Выделение

Окончательное время полувыведения азитромицина из сыворотки соответствует времени полувыведения азитромицина из тканей и составляет 60-76 часов. Около 12% введенного азитромицина выделяется неизменным в мочу в течение 3 дней. Особенно большие концентрации азитромицина выделяется в основном через желчь. В желчи обнаружено 10 метаболитов, получавшихся в результате N-, O-деметиляции и гидроксирования дезоамина и агликонского кольца, а также расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение ВЭЖХ и микробиологического метода показывает, что метаболиты не являются микробиологически активными. При исследованиях на животных обнаружены большие концентрации азитромицина в фагоцитах. Большие концентрации азитромицина освобождаются во время активного фагоцитоза.

### Клинические свойства

#### Показания к применению

Инфекции верхних дыхательных путей: острый и хронический тонзиллофарингит, острый и хронический рецидивирующий синусит, острый средний отит.

Инфекции нижних отделов дыхательных путей: острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная бактериальная пневмония, пневмония, вызванная атипичными возбудителями.

Инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая хроническая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, пиодермия.

Болезни, передаваемые половым путем: уретрит, цервицит.

Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

#### Способ применения и дозы

Азиклар капсулы 250 мг предназначены для взрослых, включая пожилых пациентов, а также для детей с массой тела больше 45 кг. Детям в возрасте от 6 месяцев и старше рекомендуется назначать препарат в форме суспензии.

23.05.16

4091 - 2017

Азикар в капсулах принимается внутрь один раз в сутки, за час до или спустя два часа после приема пищи.

**При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей за исключением хронической мигрирующей эритемы):** 500 мг (2 капсулы) один раз в сутки в течение 3 дней.

**При хронической мигрирующей эритеме:** 1 г (4 капсулы одновременно) в первый день до и по 500 мг ежедневно (2 капсулы) один раз в сутки со второго по пятый день.

**При инфекциях, передаваемых половым путем:**

**Неосложненный уретрит/цервицит:** 1 г (4 капсулы) одновременно.

**Осложненный, длительно протекающий уретрит/цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*:** по 1 г (4 капсулы) три раза с интервалом в 7 дней (1-7-14). Курсовая доза 3 г.

**Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*:** 1 г (4 капсулы) ежедневно, в комбинации с антисекреторными препаратами и другими лекарственными средствами, по назначению врача.

#### **Недостаточность почечной функции**

Пациентам с клиренсом креатинина  $> 40$  мл/мин корректировки дозы не требуется. Исследований пациентов с клиренсом креатинина  $< 40$  мл/мин не проводились. Таким больным нужно применять азитромицин с осторожностью.

#### **Недостаточность печеночной функции**

Применять с осторожностью больным с выраженной печеночной недостаточностью.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.

Из-за теоретической возможности эрготизма, азитромицин не должен применяться одновременно с производными эрготамина.

#### **Меры предосторожности**

##### ***Аллергические реакции:***

В редких случаях были зарегистрированы тяжелые аллергические реакции, анафилактический отек и анафилаксия. Некоторые из этих реакций, вызваны рецидивирующими симптомами и требуют более длительного наблюдения и лечения.

##### ***Нарушения функции печени:***

Азитромицин следует использовать с осторожностью у больных с тяжелыми заболеваниями печени. Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии.

**Эрготамин:** У пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов ускорился эрготизм. Нет данных о возможности взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицином. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно.

**Вторичная инфекция:** Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендован мониторинг признаков вторичных инфекций нечувствительных организмов, включая грибки.

***Clostridium Difficile*-ассоциированная диарея:** диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile* была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьироваться от легкой диареи до острого колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*.

**Нарушение функции почек:** У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ  $< 10$  мл/мин) системное воздействие азитромицина было зафиксировано на 33% больше.

Удлинение реполяризации и QT-интервала сердца, которое несет в себе риск развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии были зарегистрированы при лечении другими макролидами. Аналогичный эффект нельзя полностью исключить при применении азитромицина у пациентов, которые находятся в группе повышенного риска удлиненной реполяризации сердца, поэтому необходима особая осторожность при лечении пациентов с:

- наследственным или документально подтвержденным удлинением QT-интервала;
- которые в настоящее время получают другие лекарственные препараты, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, например, антиаритмики классов IA и III, цизаприд и терфенадин;
- с нарушениями электролитного баланса, особенно в случае развития гипокалиемии и гипوماгнемии
- с клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью

Сообщалось об обострении симптомов миастении или нового миастенического синдрома, у пациентов, получавших терапии азитромицином.

**Стрептококковые инфекции:** пенициллин, как правило, является препаратом выбора в лечении фарингита/тонзиллита, вызванного *Streptococcus pyogenes* и в качестве профилактики острой ревматической лихорадки. Азитромицин, как правило, эффективен в лечении острого фарингита, но нет данных об эффективности в профилактике острой ревматической лихорадки.

#### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

**Пища:** Препарат необходимо принимать за час до или через два часа после еды, так как пища снижает абсорбцию азитромицина.

**Антациды:** Антациды замедляют абсорбцию азитромицина. Рекомендуется соблюдать интервал (не менее двух часов) между приемом препарата и антацида.

**Цетиризин:** Одновременный прием азитромицина и цетиризина в дозе 20 мг в течение 5 дней здоровыми пациентами не привело к изменению фармакокинетики или значительному изменению интервала QT.

**Диданозин:** Одновременное применение азитромицина при дневной дозе 1200 мг и диданозина у 6 испытуемых не повлияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

**Дигоксин:** Поскольку имеются данные об изменении метаболизма дигоксина у больных, которые принимают макролидные антибиотики, при их одновременном приеме нужна осторожность.

**Зидовудин:** Азитромицин при однократном приеме в дозе в 1000 мг и при многократных дозах от 1200 мг не оказывал влияние на фармакокинетику, а так же выделение зидовудина и его метаболитов.

**Производные эрготамина:** Из-за теоретической возможности проявления эрготизма нельзя применять азитромицин вместе с производными эрготамина.

**Аторвастатин:** При одновременном применении аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки), азитромицин не оказывал влияние на концентрацию аторвастатина в плазме.

**Карбамазепин:** В фармакокинетических исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, азитромицин не оказывал существенного влияния на уровень карбамазепина или его активного метаболита в плазме.

**Циметидин:** При приеме циметидина за два часа до приема азитромицина не наблюдались изменения в фармакокинетике азитромицина.

**Пероральные антикоагулянты кумарина:** В исследовании фармакокинетического взаимодействия, азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при приеме в

23.05.16

4091 - 2017

дозе 15 мг у здоровых пациентов. После совместного приема азитромицина и антикоагулянтов кумарина усиливался антикоагулянтный эффект. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать частоту проверки протромбинового времени, когда азитромицин принимается пациентами, принимающими антикоагулянты кумарина.

**Циклоспорин:** Некоторые макролидные антибиотики воздействуют на метаболизм циклоспорина. При одновременном приеме азитромицина и циклоспорина необходимо контролировать концентрацию циклоспорина.

**Эфавиренц:** Совместный прием одной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

**Флуконазол:** Одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетики однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая концентрация и период полувыведения азитромицина не изменились при одновременном применении флуконазола. Тем не менее, было отмечено, клинически незначительное снижение  $C_{max}$  (18%) азитромицина.

**Индавивир:** Одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не оказывает существенного влияния на фармакокинетику индавивира при приеме в дозе 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней.

**Метилпреднизолон:** При фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых пациентов азитромицин не имел значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

**Мидазолам:** У здоровых пациентов одновременный прием азитромицина 500 мг ежедневно в течение 3 суток не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама при приеме однократно 15 мг.

**Нелфинавир:** Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (750 мг три раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина. Не было выявлено никаких клинически значимых побочных эффектов. Нет необходимости корректировать дозу.

**Рифабутин:** Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина у пациентов наблюдалась нейтропения. Нейтропения связана с применением рифабутина, причинная связь при приеме в сочетании с азитромицином не установлена.

**Силденафил:** Не было выявлено никаких доказательств влияния азитромицина (при приеме 500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и  $C_{max}$  силденафила или его основных метаболитов в крови.

**Терфенадин:** Не выявлено взаимодействие терфенадина и азитромицина. В некоторых случаях такое взаимодействие невозможно полностью исключить. И все же доказательств такой реакции нет. Как и при применении других макролидов одновременно применять азитромицин и терфенадин нужно с осторожностью.

**Теофиллин:** Азитромицин не влияет на фармакокинетику теофилина у здоровых пациентов. Одновременное применение теофилина и других макролидных антибиотиков иногда приводит к повышению концентрации теофилина в сыворотке крови.

**Триазолам:** Одновременное применение азитромицина 500 мг на 1-ый день и 250 мг на 2-ой день и 0,125 мг триазолама на 2-й день у 14 здоровых пациентов, не оказало существенного влияния на фармакокинетические параметры триазолама по сравнению с одновременным приемом триазолама и плацебо.

**Триметоприм/сульфаметоксазол:** Одновременный прием триметоприма / сульфаметоксазола DS (160 мг/800 мг) в течение 7 дней и 1200 мг азитромицина на 7 день не оказывает существенного влияния на пиковые концентрации, общее воздействие или выведение либо триметоприма и сульфаметоксазола.

**Применение во время беременности и кормления грудью**

Предыдущий опыт использования препарата не указывает на вредное воздействие азитромицина на плод. Несмотря на это препарат может назначаться только в случаях крайней необходимости.

**Влияние на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами**

Специальные исследования по определению возможного влияния азитромицина на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными механизмами не проводились. Однако при осуществлении данных видов деятельности, требующих повышенного внимания, следует принимать во внимание способность азитромицина вызывать головокружение и судороги.

**Побочное действие**

Препарат редко вызывает побочные реакции.

В таблице указаны побочные действия, зафиксированные во время клинических испытаний и после введения лекарства в оборот, они представлены по заболеваниям и частоте проявления. Побочные действия, зафиксированные после введения лекарства в оборот, показаны курсивом.

Побочные действия классифицированы по частоте следующим образом: очень часто (>1/10); часто (>1/100 до <1/10); нечасто (>1/1000 до <1/100); редко (>1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочные действия в каждой группе в отношении частоты указываются по шкале от более частых к менее частым.

Побочные действия, которые возможно или вероятно связаны с азитромицином, отмеченные во время клинических испытаний или в постмаркетинговый период следующие:

Нарушения и заболевания	Побочные действия	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Кандидоз, оральная кандидоз, вагинальная инфекция	Нечасто
	<i>Псевдомембранозный колит</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения	Нечасто
	<i>Тромбоцитопения, гемолитическая анемия</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Отек Квинке, гиперчувствительность	Нечасто
	<i>Анафилактические реакции</i>	Неизвестно
Нарушения психики	Невроз	Нечасто
	Беспокойство	Редко
	<i>Агрессия, тревожность</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия	Часто
	Гипестезия, сонливость, бессонница	Нечасто
	<i>Синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, anosmia, агевзия, паросомния, миастения гравис</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушение органа слуха и лабиринтные нарушения	Глухота	Часто
	Нарушения слуха, шум в ушах	Нечасто
	Головокружение	Редко

Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	Нечасто
	<i>Torsade de pointes (пируэтная тахикардия), аритмия, в том числе вентрикулярная тахикардия</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны сосудов	<i>Гипотензия</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм	Очень часто
	Рвота, диспепсия	Часто
	Гастрит, запор	Нечасто
	<i>Панкреатит, обесцвеченный язык</i>	Неизвестно
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Нечасто
	Нарушения работы печени	Редко
	<i>Печеночная недостаточность, гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд	Часто
	Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, крапивница	Нечасто
	<i>Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема</i>	Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Острое воспаление почек, интерстициальный нефрит</i>	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Усталость	Часто
	Боль в груди, отек, слабость, астения	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов в крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови.	Часто
	Увеличение уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уменьшение содержания билирубина в сыворотке крови; увеличение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменения количества калия в сыворотке крови.	Нечасто
	<i>Увеличение интервала QT на ЭКГ</i>	Неизвестно

### Передозировка

Побочные реакции, которые развивались при приеме доз, превышающих рекомендуемые, были подобны таковым при терапевтических дозах. Характерными симптомами при передозировке макролидов являются обратимая потеря слуха, выраженная тошнота, сильная рвота и диарея. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка и общие поддерживающие мероприятия.

### Фармацевтические свойства

#### Фармацевтические несовместимости

Не известны



23.05.16

НД, РБ

4091 - 2017

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

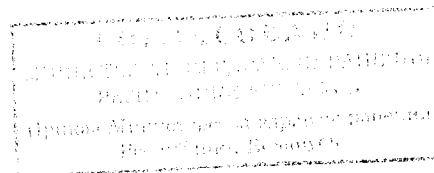
**Условия хранения**

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту врача.



**Упаковка**

Азикар капсулы 250 мг упакованы по 6 капсул в блистере алюминий-ПВХ, по 1 блистеру упаковано в картонную пачку вместе с инструкцией для пациентов.

**Информация о производителе**

Фармакар ПЛС, Палестина для Фармакар Инт. Ко./Германо-Палестинское Совместное предприятие

Палестина, Иерусалим, п/о, а/я 51621.

Представительство компании «Фармакар ПЛС» в Республике Беларусь:

г.Минск, 220020 а/я 7.

e-mail: [pharmacare@pharmacare.by](mailto:pharmacare@pharmacare.by)

Сайт: [www.pharmacare.by](http://www.pharmacare.by)