

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АЗО
(AZO)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 500 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза Е-15, тальк очищений, титану діоксид (Е 171), ПЕГ 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни.

Азитроміцин.

Код АТС J01F A10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- синусит;
- фарингіт/тонзиліт;
- середній отит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- неускладнені інфекції, що передаються статевим шляхом, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків, еритроміцину. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. Препарат протипоказаний:

- дітям з масою тіла менше 45 кг;
- для лікування інфікованих опікових ран;
- разом з іншими препаратами, що подовжують інтервал QT, такими як антиаритмічні препарати класів ІА і ІІІ, цисапридидом та терфенадином;
- хворим з важкими захворюваннями печінки (гепатит);
- хворим з вродженим або документально підтвердженим подовженням інтервалу QT;
- хворим з порушеннями водно-електролітного балансу, особливо у випадках гіпокаліємії та гіпомагніємії;
- хворим з клінічно значущою брадикардією, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Спосіб застосування та дози.

АЗО призначають 1 раз на добу, за годину до або через дві години після їди.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку і діти з вагою понад 45 кг:

по 500 мг (1 таблетка) на добу протягом 3 днів. Курсова доза становить 1500 мг. При неускладнених інфекціях, що передаються статевим шляхом, спричинених *Chlamydia trachomatis*, призначають 1000 мг препарату АЗО одноразово (2 таблетки по 500 мг).

Ниркова недостатність

Пацієнтам з незначною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. З обережністю слід застосовувати азитроміцин пацієнтам з швидкістю клубочкової фільтрації <10 мл/хв.

Печінкова недостатність

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчею, препарат не слід застосовувати пацієнтам з серйозними захворюваннями печінки.

Побічні реакції.

АЗО добре переноситься з низькою частотою побічних дій.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

У клінічних дослідженнях були поодинокі повідомлення про періоди транзиторної слабко вираженої нейтропенії, нейтрофілії і еозинофілії. Однак причинний зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

Порушення з боку психіки: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – агресивність, збудження, занепокоєння, тривога та нервозність, деперсоналізація, делірій (переважно у пацієнтів літнього віку).

Порушення з боку нервової системи: нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$) – запаморочення/вертиго, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), гіперкінезія, спотворення смаку та відчуття запахів; рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – парестезія, астенія, безсоння, гіперактивність.

Порушення з боку органа слуху: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють пошкодження слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про порушення слуху, настання глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовувався у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження, більшість із цих проблем мали оборотний характер.

Порушення з боку серцевої діяльності: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – повідомлялося про сильне серцебиття, аритмію з пов'язаною шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Рідко повідомлялося про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків.

Порушення з боку судинної діяльності: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – повідомлялося про артеріальну гіпотензію.

Порушення з боку травного тракту: часто ($> 1/100$, $< 1/10$) – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$) – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, диспепсія; рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – запор, зміна кольору язика. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт, панкреатит.

Порушення з боку печінки і жовчного міхура: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – повідомлялося про гепатит та холестатичну жовтяницю, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки, а також про рідкі випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки, що в рідких випадках призводить до летального кінця.

Порушення з боку шкіри: нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$) – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання; рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість; серйозні шкірні реакції, а саме – поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи: нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$) – артралгія.

Порушення з боку сечовидільної системи: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність.

Порушення з боку репродуктивної системи: нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$) – вагініт.

Системні порушення: рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) – анафілаксія, включаючи набряк (призводить у рідких випадках до летального кінця), кандидоз, втома, нездужання.

Інші: кон'юнктивіт.

Передозування.

Типові симптоми передозування: оборотне порушення слуху, виражені нудота, блювання, діарея. У випадку передозування необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Потенційний ризик застосування азитроміцину на плід невідомий. Азитроміцин не слід застосовувати під час вагітності, крім випадків крайньої необхідності.

Дослідження, які визначають проникнення препарату у грудне молоко, відсутні, таким чином азитроміцин можна застосовувати під час годування груддю лише у разі крайньої необхідності.

Діти.

Для лікування дітей з масою тіла менше 45 кг таблетки АЗО по 500 мг не застосовують.

Особливості застосування.

Алергічні реакції: у рідких випадках повідомлялось, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації.

Стрептококові інфекції: Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу в ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматоїдного поліартриту.

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

Псевдомембранозний коліт: застосування антибактеріальних препаратів групи макролідів пов'язане з ризиком розвитку псевдомембранозного коліту. На цей діагноз слід зважати при лікуванні пацієнтів, у яких на фоні лікування азитроміцином спостерігається тяжка діарея. Якщо псевдомембранозний коліт був викликаний азитроміцином, застосування протидіарейних препаратів протипоказане.

Інфекції, що передаються статевим шляхом: при лікуванні даних захворювань має бути виключено супутнє інфікування *T. palladium*.

Ниркова недостатність: пацієнтам з незначною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. З обережністю слід застосовувати азитроміцин пацієнтам з швидкістю клубочкової фільтрації <10 мл/хв.

Печінкова недостатність: оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчею, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Дослідження щодо лікування даних хворих азитроміцином не проводилися. При розвитку тяжких порушень печінки лікування азитроміцином необхідно припинити.

Азитроміцин не є препаратом першої лінії для лікування фарингіту і тонзиліту, викликаних *Streptococcus ruogenes*. Для даних порушень, а також для профілактики гострої ревматичної лихоманки препаратами вибору є пеніциліни.

Азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із неврологічними і психічними розладами. Азитроміцин не призначають для лікування інфікованих опікових ран.

Препарат АЗО (таблетки, вкриті оболонкою) не використовують для лікування важких інфекцій, де необхідне швидке досягнення високої концентрації антибіотика в крові.

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

Пацієнтам, які приймають азитроміцин, слід з обережністю керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами через можливість виникнення запаморочення, сонливості, судом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

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

Антациди. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за годину до або через 2 години після прийому антациду.

Карбамазепін: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циметидин: 1 доза циметидину, прийнята за 2 години до застосування азитроміцину, не впливає на фармакокінетику азитроміцину.

Циклоспорин: слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію, перш ніж розглядати одночасне застосування азитроміцину з циклоспорином. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Дигоксин: повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину в кишечнику. Відповідно, у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину треба пам'ятати про можливість підвищення концентрацій дигоксину і проводити моніторинг рівнів дигоксину.

Метилпреднізолон: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Нелфінавір: дослідження, проведене на 12 здорових волонтерах, які отримували комбіноване лікування азитроміцином (1200 мг) і нелфінавіром (750 мг 3 рази на добу) у стаціонарі, призвело до 100 % збільшення абсорбції та біодоступності азитроміцину. Це не мало істотного впливу на швидкість поглинання або швидкість виведення. Клінічні наслідки цієї взаємодії невідомі, тому необхідно з обережністю призначати азитроміцин пацієнтам, які приймають нелфінавір.

Терфенадин: у фармакокінетичних дослідженнях 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: комбіноване застосування теофіліну та азитроміцину іноді призводило до підвищених рівнів теофіліну в сироватці крові.

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.

Зидовудин: 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику та виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту в мононуклеарах у периферійному кровообігу. Клінічна значущість цих даних неясна, але може бути корисною для пацієнтів.

Диданозин: при одночасному вживанні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Рифабутин: одночасне вживання азитроміцину і рифабутину не впливало 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.

Похідні ерготаміну: через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Триметоприм/сульфаметоксазол: при застосуванні комбінації триметоприму та сульфаметоксазолу (160 мг/800 мг протягом 7 днів), одноразове призначення азитроміцину (1200 мг на 7 день) не мало істотного впливу на пікові концентрації, загальне виділення та виділення з сечею триметоприму та сульфаметоксазолу. Не було відзначено впливу на фармакокінетику азитроміцину.

Флуконазол: не спостерігається клінічно значущої взаємодії флуконазолу та азитроміцину.

Цисаприд: метаболізується в печінці за участю ферменту CYP 3A4. Макроліди пригнічують даний фермент, через що одночасне застосування цисаприду та азитроміцину може викликати подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмії та шлуночкову тахікардію на зразок «torsades de pointes».

Астемізол, триазолам, мідазолам, альфентаніл: у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином та даними препаратами. Проте їх треба з обережністю застосовувати разом з азитроміцином через посилення їх дії при одночасному використанні з еритроміцином, антибіотиком групи макролідів.

Інгібітори протеаз: одноразовий прийом азитроміцину у дозі 1200 мг не мав статистично значущого ефекту на фармакокінетику індинавіру, що приймався в дозі 800 мг 3 рази на день протягом 5 днів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності:

резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичним стрептококом групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину

<i>Чутливі</i>
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i> Метицилін-чутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пеніцилін-чутливий
<i>Streptococcus pyogenes (gp.A)</i>
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp. (види)</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші бактерії
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> З проміжною чутливістю до пеніциліну Пеніцилін-резистентний
Вродженорезистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи MRSA, MRSE (Метицилін-резистентний золотистий стафілокок)
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

Фармакокінетика.

Біодоступність після перорального прийому складає приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату.

При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрації азитроміцину у тканинах значно вищі (в 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки варіює залежно від плазматичних концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазматичного напіввиведення повністю відбиває період напіввиведення з тканин протягом 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незмінними з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені в жовчі

людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, довгасті, капсулоподібної форми двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з рискою з одного боку і гладенькі з іншого.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 3 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Тулп Лаб Прайвіт Лімітед, Індія.

Tulip Lab Private Limited, India.

Місцезнаходження.

Юридична адреса:

4024, А-Вінг, Оберої Гарден Естейт, Чандівалі, Андхері (Іст), Мумбаї - 400072, Індія.

4024, A-Wing, Oberoi Garden Estate, Chandivali, Andheri (East), Mumbai-400072, India.

Адреса виробництва:

F-20/21, MIDC Ранджангаон, Тал.-Ширур, Діст. Пун-412220, Індія.

F-20/21, MIDC Ranjangaon, Tal.-Shirur, Dist. Pune-412209, India.