Склад

діючі речовини: 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату еквівалентно азитроміцину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, етилцелюлоза, спирт ізопропіловий, дихлорметан, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, протектаб HP-1 (гідроксипропілметилцелюлоза, пропіленгліколь, олія рицинова, тальк, титану діоксид (E171)), заліза оксид жовтий (E172).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовті, двоопуклі, у формі каплет, вкриті плівковою оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку та гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група

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

Код АТХ J01FA10.

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;* грамнегативні 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 грампозитивні 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 урогенітального 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 (Cmax) на 30-50 %; у дітей у віці 1-5 років знижуються Cmax , T1/2, площа під фармакокінетичною кривою.

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, акне вульгаріс (вугри звичайні) середнього ступеня тяжкості;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis.*

Протипоказання

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-яких інших макролідних або кетолідних антибіотиків та до допоміжних речовин препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види 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 1 годину до або через 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 після прийому протягом 3 днів азитроміцину у дозі 500 мг/добу перорально, а потім прийому разової дози 10 мг/кг циклоспорину було виявлено достовірне підвищення значень Cmax та AUC0-5 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 кумариноподібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин: супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин з субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, підвищує рівень 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 підвищення рівнів теофіліну в сироватці крові.

Зидовудин: одночасне застосування азитроміцину (одноразові дози 1000 мг та багаторазові дози 1200 мг або 600 мг) чинять незначний вплив на плазмову фармакокінетику та 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 застосуванні добових доз 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 жодної клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії.

Рифабутин: одночасне застосування 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 азитроміцину 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 прийому 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 Cmax азитроміцину (на 18 %), що не має клінічного значення.

Індинавір: одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який застосовують 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 дози 15 мг мідазоламу.

Триазолам: одночасне застосування азитроміцину 500 мг в 1-й день і 250 мг в 2-й день з 0,125 мг триазоламу 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: не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг щодоби протягом 3 днів) на значення AUC і Cmax силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту у чоловіків.

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 азитроміцином і доксорубицином не проводилися. Клінічна значущість доклінічних досліджень невідома.

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 інтервалу QT, 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 проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічних препаратів класу IA і III, цизаприду і терфенадину;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- 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 поліартриту. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу у ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматичного поліартриту.

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

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 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, від слабкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечнику, 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 випадках діареї, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез пацієнтів, оскільки повідомлялося, що пов’язана з *Clostridium difficile* діарея може розвитися через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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.

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.

Спосіб застосування та дози

Таблетки 500 мг слід застосовувати у вигляді одноразової добової дози незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтати не розжовуючи. У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалом у 24 години.

Дорослі та діти з масою тіла ≥45 кг.

При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м’яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування становить 3 дні.

При акне вульгаріс рекомендована загальна доза азитроміцину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 таблетка по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого – 1 таблетка по 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тижнів. Дозу другого тижня слід приймати через сім днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів.

При *мігруючій еритемі* загальна доза азитроміцину становить 3 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 г (2 таблетки по 500 мг) у перший день, після чого – по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом, рекомендована доза азитроміцину становить 1000 мг (2 таблетки по 500 мг одноразово).

Пацієнти літнього віку.

Для людей літнього віку немає необхідність змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до групи ризику порушень електричної провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв’язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes.*

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Для пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна застосовувати те ж саме дозування, що й для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки. Досліджень, пов’язаних з лікуванням таких пацієнтів азитроміцином, не проводилося.

Діти

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

Передозування

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

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

Побічні реакції

Групи за частотою проявів визначалися за допомогою шкали: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до 1/10); нечасто (≥1/1000 до 1/100); рідко (≥1/10000 до 1/1000), дуже рідко (<1/10000); невідомо (не можна визначити з наявних даних).

Клас системи органів	Небажана реакція	Частота
Інфекції на інвазії	Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функцій дихання, риніт	Нечасто
	Псевдомембранозний коліт	Невідомо
З боку системи крові і лімфатичної системи	Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія	Нечасто
	Тромбоцитопенія, гемолітична анемія	Невідомо
З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, реакція підвищеної чутливості	Нечасто
	Анафілактична реакція	Невідомо
З боку обміну речовин	Анорексія	Нечасто
З боку психіки	Нервозність, безсоння	Нечасто
	Ажитація	Рідко
	Агресивність, неспокій, делірій, галюцинації	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль	Часто
	Запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія	Нечасто
	Непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія	Невідомо
З боку органів зору	Зорові розлади	Часто
З боку органів слуху	Порушення слуху, вертиго	Нечасто

Погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах	Невідомо	
З боку серця	Пальпітація	Нечасто
	Тріпотіння-мерехтіння шлуночків *(torsade de pointes),* аритмія, включаючи шлуночкові тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ	Невідомо
З боку судин	Приливи	Нечасто
	Артеріальна гіпотензія	Невідомо
З боку респіраторної системи	Дипное, носова кровотеча	Нечасто
З боку травного тракту	Діарея	Дуже част
	Блювання, біль у животі, нудота	Часто
	Гастрит, запор, метеоризм, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини	Нечасто
	Панкреатит, зміна кольору язика	Невідомо
З боку гепатобіліарної системи	Порушення функцій печінки, холестатична жовтяниця	Рідко
	Печінкова недостатність (яка зрідка призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит	Невідомо
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж, кропив’янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	Нечасто
	Фоточутливість	Рідко
	Синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема	Невідомо
З боку скелетно-м’язової системи	Остеопороз, міальгія, біль у спині, біль у шиї	Нечасто
	Артралгія	Невідомо
З боку сечовидільної сист	Дизурія, біль у нирках	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит	Невідомо

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Маткова кровотеча, тестикулярні порушення	Нечасто
Загальні порушення та місцеві реакції	Біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, втома, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк	Нечасто
Лабораторні показники	Знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	Часто
	Підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубіну в крові, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію	Невідомо
Ураження та отруєння	Ускладнення після процедури	Нечасто

Інформація про небажані реакції, які, можливо, пов’язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex.* Ці небажані реакції відрізняються за типом або за частотою від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії:

Клас системи органів	**Небажана реакція**	**Частота**
З боку обміну речовин	Анорексія	Часто
З боку психіки	Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія	Часто
	Гіпестезія	Нечасто
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто
З боку органів слуху	Глухота	Часто
	Погіршення слуху, дзвін у вухах	Нечасто
З боку серця	Пальпітація	Нечасто

З боку травного каналу	Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт	Дуже часто
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит	Нечасто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж	Часто
	Синдром Стівенса–Джонсона, фоточутливість	Нечасто
З боку скелетно-м’язової системи	Артралгія	Часто
Загальні порушення та місцеві реакції	Підвищена втомлюваність	Часто
	Астенія, нездужання	Нечасто

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

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

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Бафна Фармасьютікалс Лтд./Bafna Pharmaceuticals Ltd.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

147, Мадгаварам Ред Хілс Роуд, Грентліон, Вілидж Вадакараї Ченнаї Таміл Наду IN 600052, Індія / 147, Madhavaram Red Hills Road Grantlyon Village Vadakarai Chennai Tamil Nadu IN 600052, India.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.