



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АЗИБИОТ®

Торговое название препарата: Азибиот®

Действующее вещество (МНН): азитромицин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро:

активное вещество: азитромицина дигидрат 524 мг, эквивалентно 500 мг азитромицина;

вспомогательные вещества: кальция гидрогенфосфат, крахмал прежелатинизированный, кросповидон, магния стеарат, натрия лаурилсульфат.

Оболочка: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин.

Описание: овальные, белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с риской.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик (макролидов).

Код АТХ: J01FA10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Азитромицин – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Микроорганизмы могут изначально быть устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.

Пределы чувствительности типичных бактериальных патогенов к Азитромицину:

EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробам)

Патогены	МИК критический уровень (мг/л)	
	Восприимчивость (мг/л)	Резистентность (мг/л)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Группа А, В, С, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

В большинстве случаев чувствительные микроорганизмы

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus метициллин-чувствительный

Streptococcus pneumoniae пенициллин-чувствительный

Streptococcus pyogenes

Грамотрицательные аэробы

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Neisseria gonorrhoeae

Анаэробы

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Mycoplasma genitalium

Borrelia burgdorferi

Микроорганизмы, способные развить устойчивость к азитромицину

Грамположительные аэробы

Streptococcus pneumoniae пенициллин-устойчивый

Изначально устойчивые микроорганизмы

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis

Staphylococci (метициллин-устойчивые стафилококки проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам).

Грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.

Анаэробы

Bacteroides fragilis

Фармакокинетика

После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема 500 мг азитромицина биодоступность составляет 37 % (эффект «первичного прохождения»), максимальная концентрация C_{max} (0,4 мг/л) в плазме крови достигается через 2-3 ч, кажущийся объем распределения – 31,1 л/кг, связывание с белками плазмы крови обратно пропорционально концентрации в плазме крови и составляет 7-50 %. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проходит гистогематические барьеры и поступает в ткани. Концентрация в тканях и

клетках в 10-50 раз выше, чем в плазме крови, а в очаге инфекции – на 24-34 % больше, чем в здоровых тканях.

У азитромицина очень длинный период полувыведения – 35-50 ч. Период полувыведения из тканей значительно больше. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5-7 дней после приема последней дозы. Азитромицин выводится, в основном, в неизменном виде – 50 % через кишечник, 6 % – почками. В печени деметилируется, теряя активность.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- острые бактериальные инфекции пазух;
- острые бактериальные инфекции уха;
- тонзиллит, фарингит;
- обострение хронического бронхита бактериального происхождения;
- пневмонию легкой и умеренной степени тяжести;
- инфекции кожи и мягких тканей легкой и умеренной степени тяжести, например, фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа;
- инфекцию путей, по которым моча выходит из мочевого пузыря (мочеиспускательный канал), или шейки матки, вызываемую бактериями, называемыми *Chlamydia trachomatis*.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки, по крайней мере, за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

Взрослым (включая пациентов пожилого возраста) и детям с массой тела свыше 45 кг: по 1 таблетке один раз в сутки в течение 3-х дней (курсовая доза 1,5 г).

Или та же курсовая доза (1,5 г) может назначаться 5 дней: по 500 мг один раз в сутки на первый день и по 250 мг один раз в сутки со второго по пятые дни.

Инфекции мочеполовых путей, вызванные Chlamydia trachomatis (уреит, цервицит) назначают однократно 1,0 г (2 таблетки по 500 мг).

Дети и подростки массой тела менее 45 кг:

Азибиот таблетки 500 мг не предназначены для пациентов массой тела меньше 45 кг. Для этой группы пациентов можно использовать другие лекарственные формы данного препарата.

При нарушении функции почек: при применении у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

При нарушении функции печени: при применении у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы не требуется. Поскольку пациенты пожилого возраста уже могут иметь текущие проаритмогенные состояния, следует соблюдать осторожность при применении препарата Азибиот[®], в связи с высоким риском развития сердечных аритмий или тахикардии.

Побочные действия

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ): очень часто $\geq 1/10$, часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, очень редко от $< 1/10000$, неизвестная частота – не может быть оценена, исходя из имеющихся данных.

Инфекционные заболевания:

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

Со стороны системы кроветворения:

- нечасто: нейтропения, лейкопения, эозинофилия;
- неизвестная частота: тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы:

- нечасто: ангионевротический отек, повышенная чувствительность;
- неизвестная частота: анафилактические реакции.

Со стороны обмена веществ и питания:

- нечасто: анорексия;

Со стороны нервной системы:

- часто: головная боль;
- нечасто: сонливость, нервозность, бессонница, головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии;
- редко: возбуждение;
- неизвестная частота: гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Со стороны органа зрения

- нечасто: нарушение зрения.

Со стороны органа 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 коже лица;
- неизвестная частота: тахикардия, аритмия, включая желудочка, удлинение интервала QT на ЭКГ.

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, повышение секреции слюнных желез;
- очень редко: изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

- 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, кожный зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, повышенное потоотделение;
- редко: реакция фотосенсибилизации; острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП);
- очень редко: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS);
- неизвестная частота: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- нечасто: 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: метроррагии, нарушение функции яичек.

Прочие:

- часто: усталость;
- 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 аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина, мочевины, креатинина в плазме крови, повышение содержания калия, хлора в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение количества тромбоцитов, понижение гематокрита, повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови, изменение содержания натрия в плазме крови.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к азитромицину или другим макролидным антибиотикам (такие как эритромицин или кларитромицин), или хинолоновым антибиотикам, или другим компонентам данного препарата.

Лекарственные взаимодействия

Антацидные препараты

Антацидные препараты не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают $C_{\max}$ на 30 %, поэтому препарат Азибиот[®] следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема антацидных препаратов и пищи.

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 (дидезоксиинозин)

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.

Дигоксин и колхицин

Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови. Во время лечения азитромицином и после его завершения требуется проведение клинического мониторинга и, возможно, контроль концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Одновременное применение азитромицина (одноразовый прием 1000 мг и многократный прием 1200 мг или 600 мг) 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 Р450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов системы цитохрома Р450.

Алкалоиды спорыньи

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

Аторвастатин

Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы). Однако, в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.

Карбамазепин

В фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получающих одновременно азитромицин.

Циметидин

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

Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина)

В фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, принимаемого здоровыми добровольцами.

Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производных кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают антикоагулянты непрямого действия для приема внутрь (производные кумарина).

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3-х дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» от 0 до 5 часов (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.

Эфавиренз

Одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (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.

Индаинавир

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 метилпреднизолонa.

Нелфинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг три раза в сутки) 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.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения.

Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.

Силденафил

При применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния

азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3-х дней) на AUC и $C_{\max}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин

В фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.

Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызывать аритмию и удлинение интервала QT.

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 $C_{\max}$, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым концентрациям в других исследованиях.

Особые указания

В случае пропуска приема одной дозы препарата Азибиот® пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие с перерывами в 24 часа.

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

Как и при лечении эритромицином и другими макролидами, были зарегистрированы редкие серьезные аллергические реакции, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в редких случаях со смертельным исходом), кожные реакции, в том числе ОГЭП, синдром Стивенса-Джонсона, ТЭН (в редких случаях со смертельным исходом) и DRESS-синдром. Некоторые из этих реакций при лечении азитромицином привели к рецидивирующим симптомам и требовали более длительного наблюдения и лечения.

При появлении аллергической реакции, лечение препаратом должно быть прекращено, и следует начать проведение соответствующей терапии. Врачи должны быть осведомлены о том, что симптомы аллергии могут возникнуть повторно при отмене симптоматического лечения.

Препарат Азибиот® 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 Азибиот® следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Азибиот® следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в том числе грибковых.

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

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация не рекомендована.

При длительном приеме препарата Азибиот® возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита.

При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата Азибиот®, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит.

При лечении макролидами, в том числе, азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт», которые могут привести к остановке сердца.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Азибиот® у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пациентов пожилого возраста), в том числе с врожденным и приобретенным удлинением интервала QT: у пациентов, принимающих антиаритмические препараты классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд, терфенадин, антипсихотические препараты (пимозид), антидепрессанты (циталопрам), фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин), у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомagneмией, клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или тяжелой сердечной недостаточностью.

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

Применение при беременности и в период лактации

При беременности и в период грудного вскармливания азитромицин применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания рекомендуется приостановить грудное вскармливание.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует азитромицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Передозировка макролидными антибиотиками проявляется обратимой потерей слуха, тошнотой, рвотой и диареей.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска

По 3 таблетки в блистере из ПВХ фольги и алюминиевой фольги. По 1 блистеру (блистер по 3 таблетки) помещают вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929, телефакс: +99871 150 1044