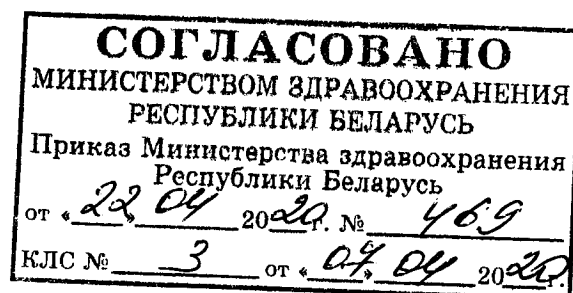


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)

АЗИТРОМИЦИН

Торговое название: Азитромицин.

Международное непатентованное название: Azithromycin.

Форма выпуска: таблетки покрытые пленочной оболочкой 500 мг.

Описание: таблетки покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Риска на таблетке предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества:* азитромицина – 500 мг; *вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфата дигидрат, гипромеллоза, кукурузный крахмал, крахмал 1500 (крахмал кукурузный частично прежелатинизированный), натрия лаурилсульфат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II 85 G (в т.ч. спирт поливиниловый, частично гидролизованный, тальк, макрогол 3350, лецитин (соевый), титана диоксид E 171, железа оксид желтый E 172, индигокармин E 132).

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ – J01FA10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия азитромицина - связывание с 50 S единицей рибосом, что препятствует синтезу бактерицидных белков и транслокации пептидов.

Механизм резистентности

Резистентность к азитромицину может быть естественной или приобретенной. Три основных механизма резистентности у бактерий: изменения со стороны мишени, изменения со стороны транспорта антибиотика и модификация антибиотика.

Полная перекрестная резистентность существует у следующих микроорганизмов: *Sreptococcus pneumoniae*, бета-гемолитический стрептококк группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин резистентный *S. aureus* (MRSA), к эритромицину, азитромицину, остальным макролидам и линкозамидам.

Предельные значения

Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) по данным EUCAST (Европейский комитет по определению антимикробной чувствительности), версия 9.0 от 01.01.2019, www.eucast.org, представлены в таблице:

Наименование микроорганизмов	Предельные концентрации, связанные с типом (S≤/R>)	
	Чувствителен (S)	Резистентен (R)
<i>Staphylococcus</i> ¹	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Sreptococcus A, B, C, G</i> ¹	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Sreptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	Примечание 2	

<i>Moraxella cotarrhalis</i> ¹	≤ 0,5	Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Примечание 3	

1 – для определения чувствительности к азитромицину можно использовать эритромицин.

2 – клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenza*, противоречивы из-за высоких показателей самопроизвольного излечения. В случае необходимости тестирования какого-либо макролида против этого вида следует использовать эпидемиологические пороги (ECOFF) для выявления штаммов с приобретенной резистентностью. ECOFF для азитромицина 4 мг/л.

3 – Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. Для тестирования с целью выявления приобретенных механизмов резистентности ECOFF составляет 1 мг/л.

Для определения чувствительности этих бактерий к другим макролидам (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин) может использоваться эритромицин.

Макролиды применяются при лечении инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni* (минимальная подавляющая концентрация эритромицина < 4 мг/л для штаммов дикого типа).

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:

ОБЫЧНО ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

- аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Corynebacterium diphtheriae*;

- *Streptococcus pneumoniae* (эритромицин-чувствительные и чувствительные к пенициллину);

- *Streptococcus pyogenes* (эритромицин-чувствительные);

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Bordetella pertussis*;
- *Escherichia coli*-EТЕС;
- *Escherichia coli*-ЕАЭС;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Haemophilus ducreyi*;
- *Legionella spp.*;
- *Moraxella calarrhalls* (эритромицин-чувствительные и с промежуточной чувствительностью к эритромицину);
- *Pasteurela multocida*;
- анаэробные микроорганизмы:
- *Fusobacterium nucleatum*;
- *Fusobacterium necrophorum*;
- *Prevotella spp.*;
- *Porphyriomonas spp.*;
- *Propionibacterium spp.*;
- другие микроорганизмы:
- *Chlamydia pneumonia*;
- *Chlamydia trachomatis*;
- *Helicobacter pylori*;
- *Listeria spp.*;
- *Mycobacterium avium* комплекс;
- *Mycoplasma pneumonia*;
- *Ureaplasma urealyticum*;

МИКРООРГАНИЗМЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- аэробные грамположительные микроорганизмы:
- *Staphylococcus aureus* (метициллин – чувствительные);
- Коагулазо отриц. Стафилококки метициллиночувствительные (резистентность > 50 %);

- *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-резистентной чувствительностью к пенициллину; с промежуточной чувствительностью к эритромицину);

- *Streptococcus pyogenes* (с промежуточной чувствительностью к эритромицину);

- Стрептококки группы *viridians* (с промежуточной чувствительностью к пенициллину);

- грамотрицательные аэробные микроорганизмы:

- *Moraxella catarrhalis* (эритромицин устойчивые);

- анаэробные микроорганизмы:

- *Peptostreptococcus spp.*

ЕСТЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

- грамположительные аэробные микроорганизмы:

- *Enterococcus spp.*;

- *Corynebacterium spp.*;

- Стафилококки MRSA, MRSE;

- *Streptococcus pneumoniae* (эритромицин устойчивые; пенициллин и эритромицин устойчивые);

- *Streptococcus pyogenes* (эритромицин устойчивые);

- Стрептококки группы *viridans* (пенициллин-резистентные, эритромицин устойчивые);

- грамотрицательные аэробные микроорганизмы:

- *Pseudomonas aeruginosa*;

- анаэробные микроорганизмы:

- группа *Bacteroides fragilis*.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема 500 мг биодоступность



Согласно Министерству здравоохранения Республики Беларусь. Счет эффекта первого прохождения через печень. C_{\max} в плазме крови достигается через 2-3 ч и составляет 0,4 мг/л.

Распределение

Связывание с белками обратно пропорционально концентрации в плазме крови и составляет 12-50 %. Кажущийся V_d составляет 31,1 л/кг. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проникает через гистогематические барьеры и поступает в ткани. Концентрация в тканях и клетках в 10-50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции – на 24-34 % больше, чем в здоровых тканях. Особенно высокие концентрации неизменного азитромицина присутствуют в желчи человека.

Метаболизм

В печени деметилируется, теряя активность.

В желчи было обнаружено десять метаболитов, образованных N- и O-деметилением, гидроксированием дезоамина и агликонового кольца, и расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение ВЭЖХ и микробных методов показывает, что метаболиты не являются микробиологически активными.

В исследованиях на животных были обнаружены высокие концентрации азитромицина в фагоцитах. Установлено, что более высокие концентрации азитромицина высвобождаются во время активного фагоцитоза, чем из неактивных фагоцитов. Поэтому в исследованиях на животных в воспалительном очаге были обнаружены высокие концентрации азитромицина.

Выведение

$T_{1/2}$ продолжительный – 2-4 дня. $T_{1/2}$ 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. Около 12 % внутривенно вво-

димой дозы выводится из организма в неизменном виде с мочой в течение 3 дней; наибольшее количество в течение первых 24 часов.

Фармакокинетика в особых группах населения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Почечная недостаточность

После однократного перорального приема азитромицина 1 г среднее значение C_{max} и AUC_{0-120} увеличилось на 5,1 % и 4,2 % соответственно у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени (скорость клубочковой фильтрации 10-80 мл/мин) по сравнению с нормальной функцией почек ($СКФ > 80$ мл/мин). У субъектов с тяжелой почечной недостаточностью среднее значение C_{max} и AUC_{0-120} увеличилось на 61 % и 33 % соответственно по сравнению с нормой.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью нет никаких свидетельств заметного изменения сывороточной фармакикинетики азитромицина по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. У этих пациентов, по-видимому, увеличивается выведение азитромицина с мочой, возможно, для компенсации снижения печеночного клиренса.

Пожилые люди

Фармакикинетика азитромицина у пожилых мужчин была сходна с таковой у молодых людей, однако у пожилых женщин, хотя и наблюдались более высокие пиковые концентрации (увеличение на 30-50 %), значительного накопления не наблюдалось.

У пожилых добровольцев (> 65 лет) более высокие (29 %) значения AUC были измерены после 5-дневного лечения, чем у более молодых добровольцев (< 45 лет). Эти различия не считаются клинически значимыми, поэтому коррекция дозы не рекомендуется.

Дети и подростки

Фармакикинетика была изучена у детей в возрасте от 4 месяцев до 15 лет, принимающих капсулы, гранулы или суспензию. При дозе 10 мг/кг в 1-й день, за которой следовало 5 мг/кг во 2-5-й дни, достигнутая C_{max} , была не-

СКОЛЬКО НИЖЕ, ЧЕМ У ВЗРОСЛЫХ, 224 мкг/л у детей в возрасте 0,6-5 лет и после 3-дневного приема, и 383 мкг/л в возрасте 6-15 лет. Период полувыведения 36 ч у детей старшего возраста находился в ожидаемом диапазоне для взрослых.

Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных дозы азитромицина были в 40 раз выше назначенных в клинических дозах, азитромицин вызывал обратимый фосфолипидоз, но обычно не наблюдались токсикологические последствия в этом отношении.

Азитромицин не вызывал токсических реакций у пациентов при назначении в соответствии с рекомендациями.

Канцерогенный потенциал

Канцерогенность азитромицина не была исследована, учитывая его предполагаемое краткосрочное введение людям и отсутствие признаков канцерогенного потенциала.

Мутагенный потенциал

Азитромицин не показал мутагенного потенциала в стандартных исследованиях генов *in vitro* и *in vivo* и хромосомной мутагенности.

Репродуктивная токсичность

Эмбриотоксичность изучалась на мышах и крысах. Тератогенных эффектов азитромицина не наблюдалось. У крыс, получавших дозы 100 и 200 мг/кг ежедневно, наблюдались задержка в оссификации плода и увеличение массы тела самки. При исследовании перинатальной и постнатальной токсичности у крыс доз ≥ 50 мг/кг/сут наблюдается легкое замедление физического развития.

Показания к применению

Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит), острый средний отит.

Инфекции нижних отделов дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная бактериальная пневмония).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Инфекции кожи и мягких тканей: средней степени тяжести *acne vulgaris*, мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичная пиодермия.

Инфекции, передающиеся половым путем: неосложненный уретрит и цервицит, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

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

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к макролидным и кетолидным антибиотикам, а также к вспомогательным веществам, перечисленным в разделе «Состав».

Одновременный прием производных эрготамина.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи, запивая стаканом воды.

Взрослые, включая пожилых пациентов, и дети с массой тела > 45 кг

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей: 500 мг один раз в сутки в течение 3 дней; суммарная доза составляет 1500 мг.

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

При неосложненных формах *acne vulgaris*: курсовая доза составляет 6 г. Первые 3 дня назначают по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день, в последующие 9 недель - по 1 таблетке 500 мг 1 раз в неделю, причем во вторую неделю таблетку принимают через 7 дней после предшествующего приема. При хронической мигрирующей эритеме: 1 г (2 таблетки по 500 мг одновременно) в первый день и по 500 мг ежедневно один раз в сутки со второго по пятый день.

При инфекциях, передаваемых половым путем: неосложненный уретрит/цервицит – 1 г однократно.

Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*: 1 г (2 таблетки по 500 мг) ежедневно, в комбинации с антисекреторными препаратами и другими лекарственными средствами, по назначению врача.

Дети

Таблетки Азитромицин по 500 мг не предназначены для детей с массой тела до 45 кг.

Почечная недостаточность

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (СКФ 10-80 мл/мин) не требуется корректировка дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелыми нарушениями функций почек (СКФ < 10 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, лекарственное средство не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени. Испытания лечения азитромицином у этих пациентов не проводились.

Пожилые люди

Пожилым пациентам дают такую же дозу, как и взрослым. В тоже время, поскольку пожилые пациенты могут быть пациентами с проаритмическими состояниями, рекомендуется соблюдать особую осторожность из-за риска развития сердечной аритмии и *torsades de pointes*.

Побочное действие

В таблице указаны побочные действия по системно-органным классам и частоте встречаемости. Побочные действия классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Побочные действия в каждой группе в отношении частоты указываются по шкале от более частых к менее частым.

Системно-органные классы	Побочные действия	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Кандидоз, оральная кандидоз, вагинальная инфекция, пневмония, фарингит, грибковые инфекции, бактериальные инфекции, гастроэнтерит, респираторный дистресс Псевдомембранозный колит	Нечасто Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения Тромбоцитопения, гемолитическая анемия	Нечасто Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Отек Квинке, гиперчувствительность Анафилактические реакции	Нечасто Частота неизвестна
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Анорексия	Нечасто
Психические нарушения	Невроз Беспокойство Агрессия, тревожность	Нечасто Редко Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия Гипестезия, сонливость, бессонница Синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, anosmia, агевзия, паросомния, миастения гравис, галлюцинации, делирий	Часто Нечасто Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Глухота Нарушения слуха, шум в ушах Головокружение	Часто Нечасто Редко
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение <i>Torsade de pointes</i> (пируэтная тахикардия), аритмия, в том числе вентрикулярная тахикардия	Нечасто Частота неизвестна

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 При Министерстве здравоохранения
 Республики Беларусь

Нарушения со стороны сосудов	Приливы Гипотензия	Нечасто Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ, носовое кровотечение	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм Рвота, диспепсия Гастрит, запор, дисфагия, сухость во рту, стоматит, отрыжка, гиперсаливация Панкреатит, обесцвеченный язык	Очень часто Часто Нечасто Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит Нарушения работы печени Печеночная недостаточность, некроз печени, холестатическая желтуха, фульминантный гепатит, некроз печени	Нечасто Редко Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема	Часто Нечасто Редко Частота неизвестна
Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани	Артралгия Миалгия, остеоартрит, боли в спине, шее	Часто Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Метроррагия, нарушения функции яичек	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия, боли в области почек Острое нарушение функций почек, интерстициальный нефрит	Нечасто Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость Боль в груди, отек, слабость, астения, отек лица, периферические отеки, гипертермия	Часто Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов крови, уменьшение содержа-	Часто

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства Здравоохранения
 Республики Беларусь

	<p>ния бикарбонатов крови</p> <p>Увеличение уровня аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, увеличение содержания билирубина в сыворотке крови, увеличение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменения количества калия в сыворотке крови, увеличение количества базофилов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в крови, щелочной фосфатазы, хлоридов, ионов водорода, глюкозы, изменения концентрации натрия, уменьшение гематокрита</p> <p>Увеличение интервала QT на ЭКГ</p>	<p>Частота неизвестна</p>
--	---	---------------------------

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антациды: антациды замедляют абсорбцию азитромицина. Рекомендуемый интервал между приемом лекарственного средства и антацидами не менее двух часов.

Цетиризин: одновременный прием азитромицина и цетиризина в дозе 20 мг в течение 5 дней здоровыми добровольцами не привел к изменению фармакокинетики или значительному изменению интервала QT.

Диданозин: одновременное применение азитромицина при дневной дозе 1200 мг и в дозе 400 мг диданозина у пациентов с ВИЧ-инфекцией у 6 испы-

фармакокинетику диданозина по сравнению с одно-
временным применением с плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстраты P-gp): одновременный прием макро-
лидных антибиотиков, включая азитромицин, с субстратами
P-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению
сывороточных уровней субстрата P-гликопротеина. Следовательно, если одно-
временно вводить азитромицин и субстраты P-gp, такие как дигоксин, следу-
ет учитывать возможность повышения концентрации субстрата в сыворотке
крови.

Зидовудин: Азитромицин при однократном приеме в дозе в 1000 мг и
при многократных дозах 1200 мг или 600 мг не оказывал влияния на фарма-
кокинетику, а так же выделение зидовудина и его глюкуронидного метаболита
с мочой. Однако применение азитромицина увеличивало концентрации
фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в моно-
нуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этого от-
крытия неясно, но оно может быть полезным для пациентов.

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома
P450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отли-
чие от эритромицина и других макролидов. Известно, что он значительно ме-
таболизируется с участием изоферментов цитохрома P450.

Были проведены исследования фармакокинетических взаимодействий
между азитромицином и следующими препаратами.

Астемизол, алфентанил

Нет известных данных о взаимодействии с астемизолом или алфента-
нилом. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении
этих лекарств с азитромицином из-за известного усиливающего действия этих
лекарств при одновременном применении с макролидными антибиотиком
эритромицином.

Цизаприд

Цизаприд метаболизируется в печени ферментом CYP3A4. Поскольку макролиды ингибируют этот фермент, одновременное введение цизаприда может привести к удлинению интервала QT, желудочковой аритмии и torsades de pointes.

Лекарственные средства, которые продлевают интервал QT

Не рекомендуется применять азитромицин в сочетании с другими лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT (см. раздел «Меры предосторожности»).

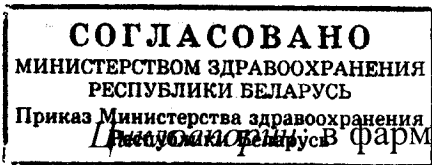
Производные эрготамина: из-за теоретической возможности проявления эрготизма нельзя применять азитромицин вместе с производными эрготамина.

Аторвастатин: при одновременном применении аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки) азитромицин не оказывал влияния на концентрацию аторвастатина в плазме. Тем не менее, зарегистрированы постмаркетинговые случаи рабдомиолиза у пациентов, получающих азитромицин со статинами.

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 однократном приеме в дозе 15 мг у здоровых добровольцев. В пострегистрационный период наблюдали усиление антикоагулянтного эффекта производных кумарина при совместном применении с азитромицином. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует рассмотреть вопрос о более частом контроле протромбинового времени, когда азитромицин принимается пациентами, принимающими антикоагулянты кумарина.



Фармакокинетическом исследовании со здоровыми добровольцами, которым вводили пероральную дозу азитромицина в дозе 500 мг/день в течение 3 дней и затем вводили однократную пероральную дозу циклоспорина 10 мг/кг, было обнаружено, что полученные C_{max} и AUC_{0-5} циклоспорина значительно увеличены. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность перед рассмотрением одновременного приема этих лекарственных средств. Если необходимо совместное введение этих лекарственных средств, следует контролировать уровни циклоспорина и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренц: совместный прием одной дозы азитромицина 500 мг и 400 мг эфавиренца в сутки в течение 7 дней не приводил к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

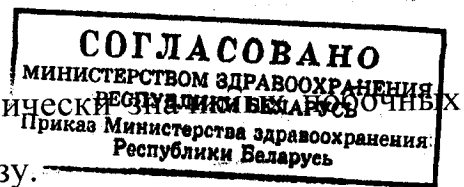
Флуконазол: одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая концентрация и период полувыведения азитромицина не изменились при одновременном применении флуконазола. Тем не менее, было отмечено клинически незначимое снижение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

Индинавир: одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не оказывает существенного влияния на фармакокинетику индинавира при приеме в дозе 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней.

Метилпреднизолон: при фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев азитромицин не имел значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам: у здоровых добровольцах 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 клинических 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.

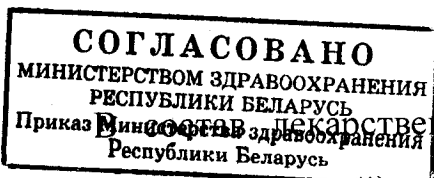
Терфенадин: не выявлено взаимодействие терфенадина и азитромицина. В некоторых случаях такое взаимодействие невозможно полностью исключить. И все же доказательств такой реакции нет. Как и при применении других макролидов одновременно применять азитромицин и терфенадин нужно с осторожностью.

Теофиллин: Азитромицин не влиял на фармакокинетику теофиллина у здоровых добровольцев. Одновременное применение теофиллина и других макролидных антибиотиков иногда приводило к повышению концентрации теофиллина 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 добровольцев 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 триметоприма и сульфаметоксазола.

Меры предосторожности



Лекарственное средство входит краситель индигокармин Е 132, лецитин (соевый) которые могут вызвать аллергические реакции.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

Гиперчувствительность: как и при применении эритромицина и других макролидов, были получены сообщения о развитии редких серьезных аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию (редко с летальным исходом), кожных реакций, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции на лекарственное средство с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*-синдром). Применение азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Если развивается аллергическая реакция, необходимо немедленно прекратить прием азитромицина и начать соответствующее лечение. Врачу необходимо знать, что возможно повторное развитие симптомов аллергических реакций после прекращения симптоматического лечения.

Нарушения функции печени: поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. На фоне применения азитромицина зарегистрированы случаи молниеносного гепатита, который может привести к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут принимать другие гепатотоксические лекарственные средства. Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночная энцефалопатия. Если имеются признаки нарушения функции печени, лечение азитромицином необходимо прекратить.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от ~~15.08.2018~~ № ~~10001/01~~

Эрготамин: у пациентов, принимающих производные эрготицинов в спорыньи параллельно с некоторыми макролидами, отмечались случаи развития эрготоксичности. Не доказано, что Азитромицин при совместном приеме с производными алколоидов спорыньи вызывает эрготоксичность, тем не менее, назначать эти лекарственные средства вместе не следует.

Вторичная инфекция: как и в случае с другими антибиотиками, рекомендован мониторинг признаков вторичных инфекций, вызванных нечувствительными организмами, включая грибки. Вторичная инфекция может потребовать прекращения лечения азитромицином и адекватной терапии.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея: диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных лекарственных средств, включая азитромицин. Степень тяжести может варьировать от легкой диареи до фатального колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*. Инфекцию, связанную с *Clostridium difficile*, следует рассматривать у всех пациентов с диареей после приема антибиотиков. Это требует тщательного сбора анамнеза, потому что диарея, связанная с *Clostridium difficile*, может развиваться в течение двух месяцев после применения антибактериальных средств.

Нарушение функции почек: у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) системное воздействие азитромицина увеличивается на 33 %.

Удлинение реполяризации и QT-интервала миокарда, 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 миокарда, поэтому необходима особая осторожность при лечении пациентов с:

- наследственным или документально подтвержденным удлинением QT-интервала;

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

• Одновременным приемом других лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, например, антиаритмики классов IA и III, тизаприд и терфенадин, антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;

- нарушениями электролитного баланса, особенно в случае развития гипокалиемии и гипомагниемии;
- клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

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

Перед назначением азитромицина следует учитывать следующее:

Азитромицин не подходит для лечения тяжелых инфекций, при которых необходима высокая концентрация антибиотика в крови.

Выбор азитромицина для лечения отдельного пациента должен учитывать целесообразность использования макролидного антибактериального средства на основе адекватного диагноза, определения бактериальной этиологии инфекции по утвержденным показаниям и распространенности устойчивости к азитромицину или другим макролидам.

В районах с высокой частотой резистентности к эритромицину особенно важно учитывать эволюцию восприимчивости к азитромицину и другим антибиотикам.

Пневмония

Как и в случае с другими макролидами, сообщалось о высокой резистентности *Streptococcus pneumoniae* (>30 %) к азитромицину в некоторых европейских странах. Это следует принимать во внимание при лечении инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*.

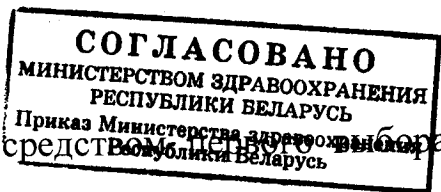
Инфекции кожи и мягких тканей

Основной возбудитель инфекций кожи и мягких тканей *Staphylococcus aureus* часто устойчив к азитромицину. Поэтому перед лечением инфекций

кожи и мягких тканей азитромицином рекомендуется тестировать чувствительность.

Фарингит/тонзиллит

Азитромицин не является лекарственным средством первого выбора для лечения фарингита и тонзиллита, вызванных *Streptococcus pyogenes*. При этих заболеваниях наряду с профилактикой острой ревматической лихорадки пенициллин является препаратом первого выбора.



Синусит

Азитромицин не является лекарственным средством первого выбора для лечения синусита.

Острый средний отит

Азитромицин не является лекарственным средством первого выбора для лечения острого среднего отита.

Инфицированные ожоги

Азитромицин не показан для лечения инфицированных ожогов.

Венерические заболевания

При венерических заболеваниях следует исключать сопутствующую инфекцию, вызванную *T.pallidum*.

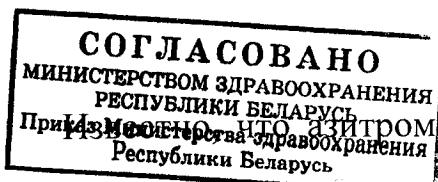
Неврологические или психические расстройства

У пациентов с неврологическими или психическими расстройствами азитромицин рекомендуется применять с осторожностью.

Беременность

Адекватные клинические данные о применении азитромицина у беременных отсутствуют. В исследованиях репродуктивной токсичности у животных было показано, что азитромицин проникает через плаценту, но тератогенных эффектов не наблюдалось. Безопасность азитромицина не была подтверждена в отношении использования активного вещества во время беременности. Поэтому азитромицин следует использовать во время беременности только, если ожидаемая польза превышает возможный риск.

Грудное вскармливание



Известно, что азитромицин поступает в грудное молоко человека, но нет адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований с участием кормящих женщинах, которые бы характеризовали фармакокинетику выделения азитромицина в грудное молоко человека.

Поскольку неизвестно, может ли азитромицин оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, во время лечения азитромицином следует прекратить кормление грудью. Кроме того, у грудного ребенка возможна диарея, грибковая инфекция слизистых оболочек, а также сенсibilизация. Рекомендуется отказаться от молока во время лечения и до 2 дней после прекращения лечения. Вскармливание может быть возобновлено после этого периода времени.

Фертильность

В исследованиях фертильности на крысах после приема азитромицина отмечалось снижение частоты беременности. Значение этого для людей неизвестно.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

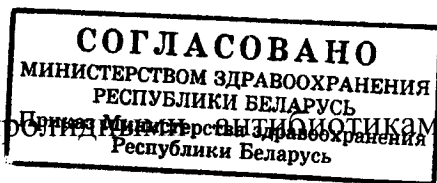
Данные о влиянии азитромицина на способность пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами отсутствуют. Тем не менее, при выполнении этих действий следует принимать во внимание возможность нежелательных эффектов, таких как головокружение и судороги. Нарушения зрения также могут повлиять на способность пациента управлять автотранспортом или работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Передозировка

Нежелательные явления в случае применения доз, превышающих рекомендуемые, были аналогичны тем, которые наблюдались при приеме азитромицина в обычных дозах.

Симптомы

Типичные симптомы передозировки макролидами, антибиотиками включают обратимую потерю слуха, сильную тошноту, рвоту и диарею.



Лечение

В случае передозировки, общие симптоматические и поддерживающие мероприятия показаны по мере необходимости.

Упаковка

По 3 таблетки в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№3х1, №3х2).

Условия хранения

В защищённом от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177) 735612, 731156.