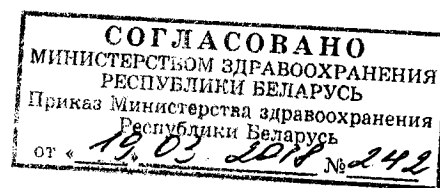


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства (информация для специалистов) **АЗИТРОМИЦИН**

**Торговое название:** Азитромицин.

**Международное непатентованное название:** Azithromycin.

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой 500 мг.

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

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

**Фармакотерапевтическая группа:** антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ – J01FA10.

### **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

*Механизм действия*

Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых аза-

лиды. Молекула конструирована добавлением атома кислорода к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое имя азитромицина: 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Молекулярный вес составляет 749,0.

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

#### *Механизм резистентности*

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

Полная перекрестная резистентность существует между следующими микроорганизмами: *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 концентрации (Breakpoints)

Предельными концентрациями чувствительности к азитромицину для типичных патогенов являются:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК):

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

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

При внутривенном введении макролиды оказывают влияние на *Legionella pneumophila* (минимальная подавляющая концентрация эритромицина < 1 мг/л для штаммов дикого типа).

Макролиды применяются при лечении инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni* (минимальная подавляющая концентрация эритромицина < 1 мг/л для штаммов дикого типа). Азитромицин используется для лечения инфекций, вызванных *S.typhi* (минимальная подавляющая концентрация ≤ 16 мг/л для штаммов дикого типа) и *Shigella spp.*

*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:
  - *Staphylococcus aureus* (метициллин – чувствительные);
  - *Sreptococcus pneumoniae* (пенициллин – чувствительные);
  - *Sreptococcus pyogenes*;
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы:
  - *Haemophilis influenzae*;
  - *Haemophilus parainfluenzae*;
  - *Legionella pneumophila*;
  - *Moraxella calarrhalls*;
  - *Moraxella catarrhalis*;
  - *Pasteurela multocida*;
- анаэробные микроорганизмы:
  - *Clostridium perfrmgens*;

- *Fusobacterium spp.*;
- *Prevotella spp.*;
- *Porphyriomonas spp.*;
- Другие микроорганизмы:
  - *Chlamydia trachomatis*;

#### МИКРООРГАНИЗМЫ С ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

- Аэробные грамположительные микроорганизмы
  - *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин - интермедиарно резистентен, пенициллин – резистентен).

#### ЕСТЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:
  - *Enterococcus faecalis*;
  - *Staphylococcus MRS A, MRSE* (Метициллин-резистентные стафилококки имеют приобретенную резистентность к макролидам, и здесь указаны потому, что они редко чувствительны к азитромицину).
- Анаэробные микроорганизмы:
  - *Bacteroides fragilis* группа

#### *Фармакокинетика*

##### *Всасывание*

После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема 500 мг биодоступность составляет 37 % за 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 7-50 %. 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.

### *Метаболизм*

В печени деметилируется, теряя активность.

### *Выведение*

$T_{1/2}$  продолжительный – 35-50 ч.  $T_{1/2}$  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.

### **Показания к применению**

Инфекции верхних отделов дыхательных путей (острый и хронический тонзиллофарингит, острый и хронический рецидивирующий синусит, острый средний отит).

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

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

Болезни, передаваемые половым путем (уретрит, цервицит).

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

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

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

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, один раз в сутки, за 1 час до приема пищи или через 2 часа после него, запивая водой.

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы): 500 мг один раз в сутки в течение 3 дней; суммарная доза составляет 1500 мг.

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.

Таблетки азитромицина по 500 мг можно назначать детям с массой тела более 45 кг.

Риска на таблетке не предназначена для деления на две равные дозы.

#### *Недостаточность почечной функции*

Пациентам с клиренсом креатинина >40 мл/мин корректировка дозы не требуется. Исследования пациентов с клиренсом креатинина <40 мл/мин, не проводились. Таким пациентам нужно применять азитромицин с осторожностью.

#### *Недостаточность печеночной функции*

Применять с осторожностью пациентам с выраженной печеночной недостаточностью.

#### **Побочное действие**

Азитромицин редко вызывает побочные реакции.

В таблице указаны побочные действия по заболеваниям и частоте проявлений. 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 ( $<1/10\ 000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Побочные действия в каждой группе в отношении частоты указываются по шкале от более частых к менее частым.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, боли в животе, метеоризм Рвота, диспепсия Гастрит, запор Панкреатит, обесцвеченный язык	Очень часто Часто Нечасто Неизвестно
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит Нарушения работы печени Печеночная недостаточность, некроз печени, холестатическая желтуха	Нечасто Редко Неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Сыпь, зуд Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, крапивница Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема	Часто Нечасто Редко Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острое воспаление почек, интерстициальный нефрит	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Усталость Боль в груди, отек, слабость, астения	Часто Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови Увеличение уровня аспартатами-нотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уменьшение содержания билирубина в сыворотке крови, увеличение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменения количества калия в сыворотке крови Увеличение интервала QT на ЭКГ	Часто Нечасто Неизвестно

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Пища снижает всасывание азитромицина.



*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 привело к изменению фармакокинетики или значительному изменению интервала QT.

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

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

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

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

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

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

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

*Пероральные антикоагулянты кумарина:* в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при приеме в дозе 15 мг у здоровых добровольцах. После совместного приема азитромицина и антикоагулянтов кумарина усиливался антикоагулянтный эффект. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует

учитывать частоту проверки протромбинового времени, когда азитромицин принимается пациентами, принимающими антикоагулянты кумарина.

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

*Эфавиренц:* совместный прием одной дозы азитромицина 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 значимое 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 клинически значимых побочных эффектов. Нет необходимости корректировать дозу.

*Рифабутин:* одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина у пациентов наблюда-

лась нейтропения. Нейтропения связана с применением рифабутина, причинная связь при приеме в сочетании с азитромицином не установлена.

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

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

*Теофиллин:* Азитромицин не влияет на фармакокинетику теофиллина у здоровых добровольцев. Одновременное применение теофиллина и других макролидных антибиотиков иногда приводит 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**

*Аллергические реакции:* в редких случаях были зарегистрированы тяжелые аллергические реакции, анафилактический отек и анафилаксия. Некоторые из этих реакций сопровождаются рецидивирующими симптомами и требуют более длительного наблюдения и лечения.

*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 ле-

тальным исходом), кожных реакций, включая ~~острый генерализованный экзан-~~ тематозный 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:* Азитромицин следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелыми заболеваниями печени. Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатией.

*Эрготамин:* у пациентов, принимающих производные алколоидов 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 нечувствительными организмами, включая грибки.

*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 острого колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*.

*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;
- одновременным приемом других лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, например, антиаритмики классов IA и III, тизаприд и терфенадин;
- 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.

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

#### *Беременность и лактация*

Предыдущий опыт использования ЛС не указывает на вредное воздействие азитромицина на плод. Несмотря на это, лекарственное средство может назначаться только в случаях крайней необходимости.

*Влияние на способность управлять автотранспортом и обслуживать механические устройства*

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и обслуживать механические устройства.

### **Передозировка**

Нет сведений о передозировке азитромицином.

Передозировка макролидными антибиотиками сопровождается временной потерей слуха, сильной тошнотой, рвотой и диареей. При подозрении на передозировку следует вызвать рвоту и немедленно прибегнуть к врачебной помощи.

### **Упаковка**

3 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Одну контурную ячейковую упаковку №10 и 1 или 2 контурные ячейковые упаковки №3 помещают в пачку из картона (№3х1, №3х2, №10х1).

### **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 по окончании 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.