

# ИНСТРУКЦИЯ

02.02.2016 64

по медицинскому применению

## АЗИТРОМИЦИН-НИКА

### Общая характеристика:

**международное непатентованное название:** Azithromycin.

**основные физико-химические свойства:** лиофилизированная масса белого или почти белого цвета; восстановленный раствор- прозрачный бесцветный раствор, не содержащий механических включений.

**Состав:** 1 флакон содержит:

**активное вещество:** азитромицин (в форме азитромицина моногидрата) – 500 мг;

**вспомогательные вещества:** лимонная кислота моногидрат, натрия гидроксид ( в виде 10% раствора).

**Форма выпуска.** Лيوфилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противомикробные препараты для системного применения. Макролиды.

Код АТС J01FA10.

### Фармакологические свойства

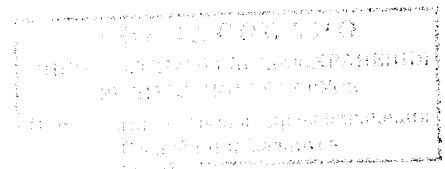
#### Фармакодинамика

Азитромицин обладает широким спектром антимикробного действия. Связываясь с 50S - субъединицей рибосомы, подавляет биосинтез белков микроорганизма. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

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

**Чувствительные микроорганизмы:** аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*; анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*; другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Borrelia burgdorferi*.

Микроорганизмы с приобретаемой резистентностью к азитромицину: аэробные грамположительные микроорганизмы *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-резистентные штаммы



и штаммы со средней чувствительностью к пенициллину).

Микроорганизмы с природной резистентностью: аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-резистентные штаммы), анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*.

Описаны случаи перекрестной резистентности между *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентные штаммы) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (минимальная ингибирующая концентрация — МИК)

| Микроорганизмы                  | МИК, мг/л*     |            |
|---------------------------------|----------------|------------|
|                                 | Чувствительные | Устойчивые |
| <i>Staphylococcus</i>           | ≤1             | >2         |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> | ≤0,25          | >0,5       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤0,25          | >0,5       |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | ≤0,12          | >4         |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>    | ≤0,5           | >0,5       |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>    | ≤0,25          | >0,5       |

Азитромицин связывается с субъединицей 50S рибосом чувствительных микроорганизмов, подавляя РНК-зависимый синтез белка.

Азитромицин оказывает бактерицидное действие на *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, но обладает бактериостатической активностью в отношении стафилококков большинства видов аэробных грамотрицательных бактерий.

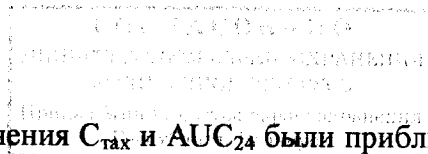
### **Фармакокинетика**

#### *Концентрация в крови.*

После однократной внутривенной инфузии у пациентов с внебольничной пневмонией в дозе 500 мг азитромицина в сутки (в концентрации 2 мг/мл), среднее значение  $C_{max} \pm SD$  было  $3,63 \pm 1,60$  мкг/мл. Минимальный уровень в сыворотке крови на протяжении 24 часов составил  $0,2 \pm 0,15$  мкг/мл, а значение  $AUC_{24}$   $9,6 \pm 4,80$  мкг\*ч/мл.

У здоровых добровольцев при внутривенной инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) в течение 3-х часов максимальная концентрация препарата в сыворотке крови составляла 1,14 мкг/мл. Минимальный уровень в сыворотке крови (0,18 мкг/мл) отмечался на протяжении 24 часов и площадь под кривой "концентрация-время" составила 8,03 мкг/мл/ч.

В случае приема азитромицина внутрь, значительно более высокие значения азитромицина наблюдались в различных тканях, таких как легкие, предстательная железа, или миндалина, в которых концентрация азитромицина была в 50 раз выше, чем в плазме.



В случае приема азитромицина внутрь в дозе 500 мг значения  $C_{\text{таx}}$  и  $AUC_{24}$  были приблизительно на 50% ниже, чем при внутривенной 3-х часовой инфузии. Таким образом, внутривенное введение обеспечивает поддержание в плазме крови более высоких концентраций препарата на всем протяжении суток.

Средний объем распределения составляет около 30 л/кг. Период полувыведения составляет 2- 4 дня из плазмы крови и тканей. Активное вещество метаболизируется путем деметилирования, гидроксирования и гидролизом.

Клиренс плазмы составляет около 600 мл/мин. Основной путь выведения азитромицина осуществляется через печень.

Высокая концентрация неизмененного вещества найдена в желчи, наряду с многочисленными неактивными метаболитами. Около 12% введенной внутривенно дозы выводится в неизмененном виде с мочой в течение 3 дней после введения, большая часть в течение первых 24 часов.

Не наблюдается изменение фармакокинетики азитромицина у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина >40 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Фармакокинетика азитромицина у пациентов с печеночной недостаточностью не была изучена. Не рекомендуется изменение дозировки у пациентов с нарушениями функции печени.

### **Показания к применению**

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к нему микроорганизмами, при необходимости первичной инфузионной терапии в следующих случаях:

- внебольничная пневмония, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus pneumoniae*.

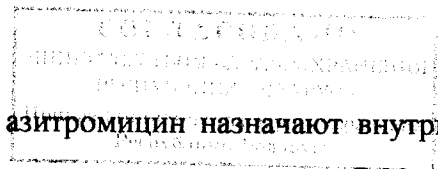
- урогенитальные инфекции, такие как эндометрит и сальпингит, вызываемые *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов;
- холестатическая желтуха/нарушение функции печени, связанная с использованием азитромицина в анамнезе;
- совместный прием с препаратами спорыньи;
- тяжелая печеночная недостаточность.

### **Способ применения и дозы**

*Внебольничная пневмония:* 500 мг внутривенно один раз в сутки в течение двух и более



дней. После проведения цикла внутривенной терапии азитромицин назначают внутрь по 500 мг один раз в сутки. Общая продолжительность курса терапии составляет 7-10 дней.

*Урогенитальные инфекции:* 500 мг внутривенно один раз в сутки в течение одного или двух дней. По завершении внутривенных инъекций азитромицин назначают внутрь по 250 мг один раз в сутки. Курс терапии - 7 дней от начала внутривенного введения.

Время прекращения перорального приема препарата определяется врачом по клиническому состоянию пациента.

Раствор для инфузии готовят согласно указаниям настоящей инструкции и вводят внутривенно в течение периода, составляющего не менее 60 минут.

*Особенности применения в особых группах пациентов*

*Почечная недостаточность.*

Не рекомендуется изменение дозировки у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 80 мл / мин).

У пациентов у которых СКФ составляет 10-80 мл/мин среднее значение  $AUC_{0-120}$  сравнимо с пациентами с нормальной функцией почек, в то время как  $AUC_{0-120}$  увеличился на 35% у пациентов с СКФ < 10 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

*Печеночная недостаточность.*

Фармакокинетика азитромицина у пациентов с печеночной недостаточностью не была изучена. Не требуется изменение дозировки у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести.

Лекарственное средство противопоказано при тяжелой печеночной недостаточности.

Раствор для инфузии готовят согласно указаниям настоящей инструкции и вводят внутривенно в течение периода, составляющего не менее 60 минут.

### **Приготовление раствора для инфузий**

#### **Растворение**

Во флакон, содержащий 500 мг азитромицина, добавляют 4,8 мл стерильной воды для инъекций, встряхивают до полного растворения порошка. Каждый мл исходного раствора содержит 100 мг азитромицина.

#### **Разведение**

Перед инфузией исходный раствор азитромицина разводят 0,9% раствором хлорида натрия, 5% глюкозой или раствором Рингера для получения инфузионных растворов, содержащих препарат в концентрациях 1,0 - 2,0 мг/мл. Для этого исходный раствор препарата добавляют к одному из вышеуказанных растворителей в следующих соотношениях:

| Концентрация азитромицина в конечном инфузионном растворе | Количество растворителя |
|---|-------------------------|
| 1,0 мг/мл   | 500 мл                  |
| 2,0 мг/мл   | 250 мл                  |

Инфузию разведенного раствора азитромицина производят медленно с постоянной скоростью (не менее чем за 60 минут).

Разведенные растворы стабильны в течение 24 часов при температуре не выше 25°C и до 7 дней при температуре 5°C.

Препарат необходимо использовать немедленно учитывая то, что происходит быстрое разложение 5% раствора глюкозы. Восстановленный раствор должен быть использован в течение 1 часа с учетом приготовления восстановленного раствора и продолжительности внутривенной инъекции или инфузии восстановленного раствора.

С микробиологической точки зрения препарат также необходимо использовать немедленно. Если лекарственное средство сразу же не использовать, за срок и условия его хранения после приготовления отвечает врач. Приготовленный с 5% раствором глюкозы (декстрозы) раствор Азитромицина следует использовать немедленно, то есть в течение 1 часа после приготовления.

При наличии видимой взвеси, изменения прозрачности или цвета раствора препарат использовать нельзя.

### **Побочное действие**

При введении азитромицина внутривенно при лечении атипичной пневмонии самыми частыми проявлениями побочного действия являются диарея/жидкий стул, тошнота, боль в желудке и рвота. Воспаление/боли в месте инфекции зафиксированы при внутривенном введении азитромицина. Частота и тяжесть проявления таких побочных действий были одинаковыми в случае применения 500 мг азитромицина внутривенно в течение 1 часа (2 мг/мл при 250 мл инъекции) или 3 часов (1 мг/мл при 500 мл инъекции).

При введении азитромицина внутривенно при лечении мочеполовых воспалений у взрослых женщин самыми частыми побочными реакциями являются диарея, тошнота, вагинит, боль в желудке, анорексия, сыпь и зуд. Во время подобного применения азитромицина и метронидазола такие побочные реакции, как тошнота, боль в желудке, рвота, раздражение в месте инъекции, воспаление желудка, головокружение или одышка отмечены у большого числа женщин.

В таблице указано побочное действие зафиксированное во время клинических испытаний и после введения лекарства в оборот, они представлены по заболеваниям и частоте проявления. Побочное действие, зафиксированное после введения лекарства в оборот, обозначено

курсивом.

Побочные действия классифицированы по частоте следующим образом: очень часто (>1/10); часто (>1/100 до <1/10); нечасто (> 1/1.000 до <1/100); редко (> 1/10.000 до <1/1.000); очень редко (<1/10.000), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочное действие в каждой группе в отношении частоты указывается по шкале от более частых к менее частым.

Побочное действие, которое возможно или вероятно связано с азитромицином, отмеченное во время клинических испытаний или наблюдения за действием лекарства при введении его в оборот, следующее:

| <b>Нарушения и заболевания</b>                     | <b>Побочное действие</b>  | <b>Частота</b>                                |
|--|---|---|
| Инфекционные и паразитарные заболевания            | Кандидоз, оральная кандидоз, вагинальная инфекция<br><i>Псевдомембранозный колит</i>  | Нечасто<br>Неизвестно                         |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Лейкопения, нейтропения<br><i>Тромбоцитопения, гемолитическая анемия</i>  | Нечасто<br>Неизвестно                         |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | Ангioneвротический отек, гиперчувствительность<br><i>Анафилактические реакции</i>   | Нечасто<br>Неизвестно                         |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания      | Анорексия   | Часто   |
| Нарушения психики                                  | Невроз<br>Беспокойство<br><i>Агрессия, тревожность</i>  | Нечасто<br>Редко<br>Неизвестно                |
| Нарушения со стороны нервной системы               | Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия<br>Гипестезия, сонливость, бессонница<br><i>Синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросомния, миастения гравис</i> | Часто<br>Нечасто<br>Неизвестно                |
| Нарушения со стороны органа зрения                 | Нарушение зрения  | Часто   |
| Нарушение органа слуха и лабиринтные нарушения     | Глухота<br>Нарушения слуха, тиннитус<br>Вертиго   | Часто<br>Нечасто<br>Редко                     |
| Нарушения со стороны сердца                        | Сердцебиение<br><i>Torsjade de pointes (пируэтная тахикардия), аритмия, в том числе вентрикулярная тахикардия</i>   | Нечасто<br>Неизвестно                         |
| Нарушения со стороны сосудов                       | <i>Гипотензия</i>   | Неизвестно                                    |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта    | Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм<br>Рвота, диспепсия<br>Гастрит, запор<br><i>Панкреатит, обесцвеченный язык</i>  | Очень часто<br>Часто<br>Нечасто<br>Неизвестно |

|   |  |                                |
|---|--|--------------------------------|
| Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей            | Гепатит<br>Нарушения функции печени<br><i>Печеночная недостаточность, гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха</i>  | Нечасто<br>Редко<br>Неизвестно |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  | Сыпь, зуд<br>Синдром Стивенса-Джонсона,<br>фоточувствительность, крапивница<br><i>Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема</i>  | Часто<br>Нечасто<br>Неизвестно |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Артралгия  | Часто                          |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей              | <i>Острое воспаление почек, интерстициальный нефрит</i>  | Неизвестно                     |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения               | Усталость, боль и воспаление в месте инъекции<br>Боль в груди, отек, слабость, астения   | Часто<br>Нечасто               |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов в крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови; Повышение уровня аспартат аминотрансферазы, аланин аминотрансферазы, уменьшение содержания билирубина в сыворотке крови; увеличение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменения количества калия в сыворотке крови.<br><i>Увеличение интервала QT на ЭКГ</i> | Часто<br>Нечасто<br>Неизвестно |

### **Передозировка.**

Данные о передозировке Азитромицин-Ника отсутствуют. Типичные симптомы передозировки макролидных антибиотиков включают обратимую потерю слуха, сильную тошноту, рвоту, диарею, боли в животе. В этих случаях применяют симптоматическую терапию.

### **Меры предосторожности.**

Фармакокинетические свойства азитромицина позволяют вводить препарат один раз в сутки. Не следует применять препарат более длительный срок, чем указано в инструкции. Безопасность и эффективность внутривенного введения азитромицина у детей и подростков моложе 16 лет окончательно не установлена.

Нет необходимости изменять дозу у пожилых пациентов и стариков.

**Гиперчувствительность:** редко сообщалось о серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек, анафилаксию, и дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Несмотря на изначально успешное симптоматическое лечение аллергических симптомов, при прекращении симптоматической терапии, аллергические симптомы повторялись у некоторых пациентов без дальнейшего применения азитромицина. Взаимосвязь этих эпизодов с длительным периодом полувыведения азитромицина из тканей не установлена.

#### *Гепатотоксичность.*

Сообщалось о нарушениях функции печени, гепатите, холестатической желтухе, некрозе печени и печеночной недостаточности.

Необходимо немедленно прекратить применение азитромицина при появлении признаков и симптомов гепатита.

#### *Clostridium difficile -ассоциированная диарея*

Сообщалось о *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе азитромицина в форме раствора для инфузий. При этом тяжесть варьировала от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными агентами изменяет нормальную флору толстой кишки, приводит к чрезмерно быстрому росту *C. difficile*.

Удлинение реполяризации и QT-интервала сердца, которое несет в себе риск развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии, было зарегистрировано при лечении другими макролидами. Аналогичный эффект нельзя полностью исключить при применении азитромицина у пациентов, которые находятся в группе повышенного риска удлиненной реполяризации сердца, поэтому необходима особая осторожность при лечении пациентов с:

- наследственным или документально подтвержденным удлинением QT-интервала;
- которые в настоящее время получают другие лекарственные препараты, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, например, антиаритмические средства классов IA и III цизаприд и терфенадин;
- электролитными нарушениями, особенно в случае гипокалемии 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.

Назначение Азитромицин-Ника в виде инфузий при отсутствии доказанной бактериальной инфекции или значительного подозрения на бактериальную инфекцию или в профилактических целях маловероятно обеспечит пользу для пациента и повышает риск развития устойчивости бактерий к препарату.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**



**Беременность:** адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Хотя существенного влияния азитромицина на плод в опытах на животных не обнаружено, при беременности препарат следует применять только в случае обоснованной необходимости.

**Грудное вскармливание:** проникает ли азитромицин в женское молоко неизвестно. Поэтому азитромицин назначают кормящим грудью матерям только в случае особой необходимости.

### **Дети**

Хотя безопасность, эффективность и дозы для специфических педиатрических проблем, которые бы ограничивали применение данного препарата у детей, не предполагают. В результате одного исследования установлено, что дозы 10 мг/кг в 1-й день и по 5 мг/кг в последующие 4 дня приводили к созданию в сыворотке крови концентраций, сходных с концентрациями у взрослых.

### **Гериатрия**

Данные по фармакокинетике у здоровых людей пожилого возраста (65-85 лет) сходны со значениями у молодых добровольцев (18-40 лет).

Более высокая максимальная концентрация (на 30-50%) выявлена у пожилых женщин, но значительного накопления не отмечалось. У больных старшего возраста с нормальной функцией почек и печени нет необходимости в корректировке дозы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.**

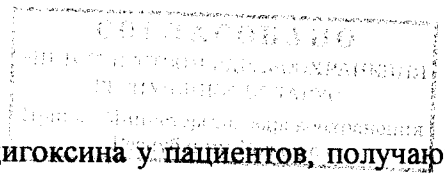
Не выявлено доказательств, указывающих на возможное действие Азитромицин-Ника на способность пациентов к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

**Цетиризин:** По результатам совместного получения 5-дневного режима приема азитромицина с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не установлено фармакокинетического взаимодействия, а также значимых изменений интервала QT у здоровых добровольцев.

**Диданозт (дидеоксиинозин):** Совместное применение 1200 мг/день азитромицина с 400 мг/день диданозина шестью ВИЧ-положительными пациентами не оказало отрицательного действия на фармакокинетику диданозина в равновесном состоянии по сравнению с плацебо.

**Дигоксин:** Установлено, что некоторые антибиотики группы макролидов приводят к нарушению микробного метаболизма дигоксина в кишечнике у некоторых пациентов. Необходи-



димо иметь в виду возможность увеличения уровней дигоксина у пациентов, получающих сопутствующую терапию азитромицином и дигоксином.

*Зидовудин:* Однократные дозы азитромицина 1000 мг и многократные дозы азитромицина 1200 мг или 600 мг оказывают незначительное действие на фармакокинетику в плазме крови или на выведение зидовудина и его метаболита глюкуронида с мочой. Тем не менее, прием азитромицина привел к увеличению концентрации клинически активного метаболита фосфорилированного зидовудина в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническая значимость этого факта неясна; тем не менее, это может быть благоприятным для пациента.

Азитромицин не взаимодействует значимо с системой цитохрома P450 печени. По-видимому, азитромицин не вступает в фармакокинетическое лекарственное взаимодействие в отличие от эритромицина и других антибиотиков группы макролидов. При приеме азитромицина не наблюдается индукции или дезактивации цитохрома P450 печени посредством комплекса «цитохром-метаболит».

*Производные эргота (эрготамин):* Не рекомендуется совместное применение азитромицина с производными эргота в связи с теоретической возможностью эрготизма.

Проведены исследования фармакокинетики азитромицина и препаратов, указанных ниже, которые подвергаются значимому метаболизму, опосредованному цитохромом P450.

*Аторвастатин:* Совместное применение аторвастатина (10 мг в день) и азитромицина (500 мг в день) не повлияло на уровень концентрации аторвастатина в плазме крови (по результатам количественного анализа ингибирования ГМГ-КоА редуктазы).

*Карбамазетин:* По результатам исследования фармакокинетического взаимодействия, проведенного с участием здоровых добровольцев, не выявлено значительного влияния на уровень карбамазепина или на его активных метаболитов в плазме крови пациентов, получавших сопутствующее лечение азитромицином.

*Циметидин:* По результатам исследования фармакокинетики, направленного на определение действия однократной дозы циметидина, принимаемой за 2 часа до приема азитромицина, на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений в фармакокинетику азитромицина.

*Кумариновые антикоагулянты для приема внутрь:* По результатам исследования фармакокинетического взаимодействия установлено, что азитромицин не привел к изменению антикоагулирующего действия при приеме однократной дозы варфарина 15 мг здоровыми добровольцами. В ходе периода пост-регистрационного наблюдения описаны случаи усиленного антикоагулирующего действия на фоне совместного приема азитромицина и кумариновых антикоагулянтов для приема внутрь. Причинно-следственная связь не

установлена; тем не менее, необходимо обратить внимание на частоту мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, получающих одновременно кумариновые антикоагулянты для приема внутрь.

*Циклоспорин:* По результатам исследования фармакокинетики, проведенного с участием здоровых добровольцев, получавших 500 мг/день азитромицина внутрь в течение 3 дней с последующим приемом однократной дозы циклоспорина 10 мг/кг внутрь, было выявлено значимое увеличение значений  $C_{max}$  и AUC циклоспорина (на 24% и 21% соответственно); тем не менее, значение  $AUC_{0-5}$  значимо не изменилось. Соответственно, следует соблюдать осторожность при совместном применении этих лекарственных препаратов. При необходимости их совместного применения необходимо проводить мониторинг уровня циклоспорина и соответственно корректировать дозу.

*Эфавиренз:* Совместное применение однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренза ежедневно в течение 7 дней не привело к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

*Флуконазол:* Совместное применение однократной дозы 1200 мг азитромицина не привело к изменению фармакокинетики при приеме однократной дозы флуконазола 800 мг. Общий уровень воздействия и период полувыведения азитромицина не изменились при совместном применении с флуконазолом; тем не менее, установлено клинически незначительное снижение значения  $C_{max}$  (18%) азитромицина.

*Индинавир:* Совместное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не привело к статистически значимому воздействию на фармакокинетику индинавира при приеме 800 мг три раза в день в течение 5 дней.

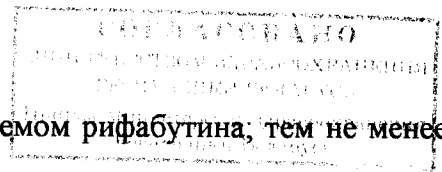
*Метилпреднизолон:* По результатам исследования фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев не установлено значимого воздействия азитромицина на фармакокинетику метилпреднизолона.

*Мидазолам:* Совместный прием азитромицина 500 мг/день в течение 3 дней не привел к статистически значимым изменениям фармакокинетики и фармакодинамики при приеме однократной дозы мидазолама 15 мг здоровыми добровольцами.

*Нелфинавир:* Совместное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентраций азитромицина. Не установлено клинически значимого нежелательного действия; корректировки дозы не требуется.

*Рифабутин:* Совместное применение азитромицина и рифабутина не оказало воздействие на концентрацию этих препаратов в сыворотке крови.

Нейтропения наблюдалась у пациентов, получавших сопутствующее лечение азитромици-



ном и рифабутином. Нейтропения была связана с приемом рифабутина; тем не менее, причинно-следственная связь с комбинированным приемом азитромицина не установлена.

**Силденафил:** Не установлено действия азитромицина (500 мг в день в течение 3 дней) на значения AUC и C<sub>max</sub> силденафила или его основного циркулирующего метаболита у здоровых добровольцев мужского пола с показателями без отклонений от нормы.

**Терфенадин:** По результатам исследований фармакокинетики не выявлено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Описаны редкие случаи, в которых нельзя полностью исключить возможность такого взаимодействия; тем не менее, это взаимодействие точно не доказано.

**Теофиллин:** Не установлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при совместном приеме азитромицина и теофиллина здоровыми добровольцами.

**Триазолам:** Совместный прием азитромицина 500 мг в День 1 и 250 мг в День 2 с 0,125 мг триазолама в День 2 14 здоровыми добровольцами не оказал значимого воздействия на фармакокинетические переменные триазолама по сравнению с триазоламом и плацебо.

**Триметоприм/сульфаметоксазол:** Совместный прием триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг/800 мг) в течение 7 дней и азитромицина 1200 мг в День 7 не оказал значимого воздействия на максимальную концентрацию, общее воздействие или выведение с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрация азитромицина в сыворотке крови была сопоставима с концентрацией, установленной в ходе других исследований.

#### **Условия и срок хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света, недоступном для детей месте.

Срок хранения 2 года.

*Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.*

#### **Условия отпуска.**

По рецепту.

**Упаковка.** По 500 мг азитромицина в стеклянном прозрачном флаконе объемом 10 мл. 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывается в картонную пачку.

#### **Производитель. ГЛАНД ФАРМА ЛИМИТЕД**

Д.П. Палли, Дундигал пост, Кутбуллапур Мандал, Р.Р.Дистрикт, 500 043- А.П., Индия.

Упаковано ООО «НИКА ФАРМАЦЕВТИКА», Республика Беларусь, 222603, Минская область, Несвижский район, пос.Альба, ул.Заводская 1, пом.33

тел.+37 (517) 296 65 73, факс +37 (517) 296 65 39 e-mail: ilpo@nsys.by

тел.+37 (517) 706 20 18, e-mail: nika-nesvizh2013@mail.ru