

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитромицин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азитромицин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг азитромицина.

Вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: индигокармин Е 132 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Риска не предназначена для деления таблетки на две равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Азитромицин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет с массой тела более 45 кг для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к азитромицину микроорганизмами (см. раздел 5.1):

- инфекции верхних отделов дыхательных путей: тонзиллит, фарингит;
- острый синусит;
- острый средний отит;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная бактериальная пневмония;
- инфекции кожи и мягких тканей: *acne vulgaris* средней степени тяжести, мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичная пиодермия;
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненный уретрит/цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*;
- заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей: по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в сутки в течение 3 дней; суммарная доза составляет 1 500 мг.

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

При неосложненных формах *acne vulgaris*: курсовая доза составляет 6 г. Первые 3 дня следует назначать препарат Азитромицин по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в сутки, в последующие 9 недель – по 1 таблетке 1 раз в неделю, причем во вторую неделю таблетку принимают через 7 дней после предшествующего приема.

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 препаратами, по назначению врача.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 10–80 мл/мин) не требуется коррекция дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелыми нарушениями функций почек (СКФ <10 мл/мин) (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, лекарственный препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени. Исследования применения азитромицина у данных пациентов не проводились.

Дети

Режим дозирования для детей старше 12 лет с массой тела более 45 кг не отличается от режима дозирования для взрослых. Препарат Азитромицин в данной форме выпуска не следует применять у детей в возрасте до 12 лет или с массой тела меньше 45 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Способ применения

Препарат Азитромицин следует принимать внутрь, запивая стаканом воды, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

– гиперчувствительность к азитромицину, к другим макролидным и кетолидным антибактериальным препаратам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

– одновременный прием производных эрготамина (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед назначением препарата Азитромицин 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 препарата 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 антибактериальным препаратам.

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, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции на лекарственный препарат с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (см. раздел 4.8). 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 4.8). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут принимать другие гепатотоксические лекарственные препараты. 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.

Эрготамин

У пациентов, принимающих производные алкалоидов спорыньи параллельно с некоторыми макролидами, отмечались случаи развития эрготоксичности. Не доказано, что азитромицин при совместном приеме с производными алкалоидов спорыньи вызывает эрготоксичность, тем не менее, назначать эти лекарственные препараты совместно не следует (см. раздел 4.3).

Вторичная инфекция

Как и в случае с другими антибактериальными препаратами, 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 препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьировать от легкой диареи до фатального колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *Clostridium difficile*. Инфекцию, связанную с *Clostridium difficile*, следует рассматривать у всех пациентов с диареей после приема антибактериальных препаратов. Это требует тщательного сбора анамнеза, потому что диарея, связанная с *Clostridium difficile*, может развиваться в течение двух месяцев после применения антибактериальных препаратов.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 л/мин) системное воздействие азитромицина увеличивается на 33 %.

Нежелательные реакции со стороны сердца

Удлинение реполяризации миокарда желудочков и QT-интервала, 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 препаратов, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, например, антиаритмики классов IA и III, тизаприд и терфенадин; антипсихотические препараты, 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.

Внезапная сердечно-сосудистая смерть

Некоторые наблюдательные исследования показали примерно двукратное увеличение краткосрочного потенциального риска внезапной сердечно-сосудистой смерти у взрослых, получавших лечение азитромицином, по сравнению с другими антибактериальными препаратами, включая амоксициллин. Было отмечено, что этот потенциальный риск был выше в течение первых 5 дней применения азитромицина. Данные этих наблюдательных исследований недостаточны для установления или исключения причинно-следственной связи между внезапной сердечно-сосудистой смертью и применением азитромицина. Перед назначением азитромицина пациентам, в анамнезе которых есть указание на риск удлинения интервала QT, необходимо проведение ЭКГ.

Миастения

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

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 делать анализ на чувствительность к антибиотикам.

Фарингит/тонзиллит

Азитромицин не является лекарственным препаратом 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 препаратом первого выбора для лечения синусита.

Острый средний отит

Азитромицин не является лекарственным препаратом 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.

Гидроксихлорохин или хлорохин

Тщательно взвесьте соотношение пользы и риска перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, из-за потенциального повышения риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (500 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

Лекарственный препарат Азитромицин содержит азокраситель индигокармин E132, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома P450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отличие от эритромицина и других макролидов. Известно, что он значительно метаболизируется 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 алфентанилом. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении данных препаратов с азитромицином из-за известного усиливающего действия этих препаратов при одновременном применении с макролидным антибактериальным препаратом эритромицином.

Цизаприд

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

Лекарственные препараты, которые продлевают интервал QT

Не рекомендуется применять азитромицин в сочетании с другими лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT (см. раздел 4.4).

Антациды

Антациды замедляют абсорбцию азитромицина. Рекомендуемый интервал между приемом азитромицина 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 1 200 мг и в дозе 400 мг диданозина у пациентов с ВИЧ-инфекцией у 6 добровольцев не повлияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с одновременным применением с плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстраты P-gp)

Одновременный прием макролидных антибактериальных препаратов, включая азитромицин, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению сывороточных уровней субстрата P-гликопротеина. Следовательно, если одновременно вводить азитромицин и субстраты P-gp, такие как дигоксин, следует учитывать возможность повышения концентрации субстрата в сыворотке крови.

Зидовудин

Азитромицин при однократном приеме в дозе 1 000 мг и при многократных дозах 1 200 мг или 600 мг не оказывал влияния на фармакокинетику, а также выделение зидовудина и его глюкуронидного метаболита с мочой. Однако применение азитромицина увеличивало концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этого открытия неясно, но оно может быть полезным для пациентов.

Производные эрготамина

Из-за теоретической возможности проявления эрготизма нельзя применять азитромицин вместе с производными эрготамина (см. раздел 4.4).,

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 2 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.

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании со здоровыми добровольцами, которым вводили пероральную дозу азитромицина в дозе 500 мг/сутки в течение 3 дней и затем вводили однократную пероральную дозу циклоспорина 10 мг/кг, было обнаружено, что полученные C_{max} и циклоспорина значительно увеличены. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность перед рассмотрением одновременного приема этих лекарственных средств. Если необходимо совместное введение этих лекарственных препаратов, 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 1 200 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 1 200 мг азитромицина не оказывает существенного влияния на фармакокинетику индинавира при приеме в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Метилпреднизолон

При фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев азитромицин не имел значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолонa.

Мидазолам

У здоровых добровольцев одновременный прием азитромицина 500 мг **ежедневно в течение 3 суток** не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама при приеме однократно в дозе 15 мг.

Нелфинавир

Одновременное применение азитромицина 1 200 мг и нелфинавира (750 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина. Не было выявлено никаких клинических значимых нежелательных реакций. 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.

Теofilлин

Азитромицин не влиял на фармакокинетику теofilлина у здоровых добровольцев. Одновременное применение теofilлина и других макролидных антибактериальных препаратов иногда приводило к повышению концентрации теofilлина 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 1 200 мг азитромицина на 7 день не оказывает существенного влияния на пиковые концентрации, общее воздействие или выведение триметоприма и сульфаметоксазола.

Лекарственные средства, которые, как известно, удлиняют интервал QT (см. раздел 4.4)

Азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные препараты, которые, как известно, удлиняют интервал QT и могут вызывать сердечную аритмию, например, гидроксихлорохин.

Гидроксихлорохин или хлорохин

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Тщательно рассмотрите баланс пользы и риска перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим

гидроксихлорохин. Аналогичное тщательное рассмотрение баланса пользы и риска следует также проводить перед назначением азитромицина любым пациентам, у которых ранее применялся хлорохин, из-за потенциального аналогичного риска, связанного с применением хлорохина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования репродуктивной токсичности у животных проводились при дозах вплоть до умеренно токсичных для матери. В этих исследованиях не было обнаружено никаких доказательств вреда для плода из-за азитромицина. Однако нет адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин.

Существует большое количество данных наблюдательных исследований, проведенных в нескольких странах, по воздействию азитромицина во время беременности по сравнению с отсутствием использования антибиотиков или применением другого антибиотика в тот же период (>7 300 воздействий в первом триместре). Хотя большинство исследований не предполагают связи с неблагоприятными последствиями для плода, такими как серьезные врожденные пороки развития или сердечно-сосудистые пороки, имеются ограниченные эпидемиологические данные о повышенном риске выкидыша после воздействия азитромицина на ранних сроках беременности. Поэтому азитромицин следует использовать во время беременности только в случае клинической необходимости, и если ожидается, что польза от лечения перевесит любые небольшие повышенные риски, которые могут существовать.

Кормление грудью

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

Поскольку неизвестно, может ли азитромицин оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, во время лечения азитромицином следует прекратить кормление грудью. Кроме того, у грудного ребенка возможно появление диареи, грибковой инфекции слизистых оболочек, а также сенсibilизации. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения и около 2 дней после прекращения лечения. Вскармливание может быть возобновлено после данного периода времени.

Ограниченная информация, доступная из опубликованной литературы, указывает на то, что азитромицин присутствует в человеческом молоке в предполагаемой самой высокой средней суточной дозе от 0,1 до 0,7 мг/кг/сутки. Серьезных нежелательных реакций азитромицина у грудных детей не наблюдалось.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами 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 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, возможно или вероятно связанные с азитромицином, на основании опыта клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Кандидоз, оральная кандидоз, вагинальная инфекция, пневмония, фарингит, грибковые инфекции, бактериальные инфекции, гастроэнтерит, респираторный дистресс-синдром
	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Лейкопения, нейтропения
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Отек Квинке, реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Анорексия
Психические нарушения	Нечасто	Невроз
	Редко	Беспокойство
	Частота неизвестна	Агрессия, тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия
	Нечасто	Гипестезия, сонливость, бессонница
	Частота неизвестна	Синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросомния, миастения гравис (см. раздел 4.4), галлюцинации, делирий
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Глухота
	Нечасто	Нарушения слуха, шум в ушах
	Редко	Головокружение

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердцебиение
	Частота неизвестна	<i>Torsade de pointes</i> (пируэтная тахикардия), аритмия, в том числе вентрикулярная тахикардия, внезапная сердечно-сосудистая смерть (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы
	Частота неизвестна	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм
	Часто	Рвота, диспепсия
	Нечасто	Гастрит, запор, дисфагия, сухость во рту, стоматит, отрыжка, гиперсаливация
	Частота неизвестна	Панкреатит, изменение цвета языка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит
	Редко	Нарушения работы печени
	Частота неизвестна	Печеночная недостаточность, некроз печени, холестатическая желтуха, фульминантный гепатит, некроз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4), фоточувствительность, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз
	Редко	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия
	Нечасто	Миалгия, остеоартрит, боли в спине, шее
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Дизурия, боли в области почек
	Частота неизвестна	Острое нарушение функций почек, интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Метроррагия, нарушения функции яичек

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Усталость
	Нечасто	Боль в груди, отек, слабость, астения, отек лица, периферические отеки, гипертермия
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови
	Нечасто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение количества базофилов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в крови, активности щелочной фосфатазы, концентрации хлоридов, ионов водорода, глюкозы, изменения концентрации натрия, уменьшение гематокрита
	Частота неизвестна	Увеличение интервала QT на электрокардиограмме

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82, 23-08-96

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
 (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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

Симптомы

Типичные симптомы передозировки макролидными антибактериальными препаратами включают обратимую потерю слуха, сильную тошноту, рвоту и диарею.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды.

Код АТХ: J01FA10.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Азитромицин является антибактериальным препаратом широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азитромицином. 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 50S 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

Таблица 2. Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) по данным EUCAST (Европейский комитет по определению антимикробной чувствительности)

Наименование микроорганизмов	Предельные концентрации, связанные с типом (S≤/R>)	
	Чувствителен (S)	Резистентен (R)
<i>Staphylococcus</i> ¹	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ¹	≤0,25 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤0,25 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных <i>H. influenzae</i> , 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	
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤0,5 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. Для тестирования с целью выявления приобретенных механизмов резистентности ECOFF составляет 1 мг/л	

¹ Для определения чувствительности к азитромицину можно использовать эритромицин

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 препарата у нескольких последних типов инфекций.

Таблица 3. Антимикробный спектр азитромицина

ОБЫЧНО ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы	Аэробные грамположительные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы	Другие микроорганизмы
<i>Bordetella pertussis</i> ; <i>Escherichia coli-ETEC</i> ; <i>Escherichia coli-EAЭС</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Haemophilus ducreyi</i> ; <i>Legionella spp.</i> ; <i>Moraxella calarrhalls</i> (эритромицин-чувствительные и с промежуточной чувствительностью к эритромицину); <i>Pasteurela multocida</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ; <i>Streptococcus pneumoniae</i> (эритромицин-чувствительные и чувствительные к пенициллину); <i>Streptococcus pyogenes</i> (эритромицин-чувствительные)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ; <i>Fusobacterium necrophorum</i> ; <i>Prevotella spp.</i> ; <i>Porphyriomonas spp.</i> ; <i>Propionibacterium spp.</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Chlamydia trachomatis</i> ; <i>Helicobacter pylori</i> ; <i>Listeria spp.</i> ; <i>Mycobacterium avium</i> комплекс; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; <i>Ureaplasma urealyticum</i>

МИКРООРГАНИЗМЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ		
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы	Аэробные грамположительные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы
<i>Moraxella catarrhalis</i> (эритромицин устойчивые)	<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные); Коагулазо отриц. стафилококки метициллиночувствительные (резистентность > 50 %); <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллин-резистентные и с промежуточной чувствительностью к пенициллину; с промежуточной чувствительностью к эритромицину); <i>Streptococcus pyogenes</i> (с промежуточной чувствительностью к эритромицину); Стрептококки группы <i>viridians</i> (с промежуточной чувствительностью к пенициллину)	<i>Peptostreptococcus spp.</i>

ЕСТЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы	Аэробные грамположительные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus spp.</i> ; <i>Corynebacterium spp.</i> ; Стафилококки MRSA, MRSE; <i>Streptococcus pneumoniae</i> (эритромицин устойчивые; пенициллин и эритромицин устойчивые); <i>Streptococcus pyogenes</i> (эритромицин устойчивые); Стрептококки группы <i>viridans</i> (пенициллин-резистентные, эритромицин устойчивые)	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 часа и составляет 0,4 мг/л.

Распределение

Связывание с белками обратно пропорционально концентрации в плазме крови и составляет 12–50 %. Кажущийся объем распределения 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.

Биотрансформация

В печени деметилируется, теряя активность.

В желчи было обнаружено десять метаболитов, образованных N-, O-деметилированием, гидроксированием дезоамина и агликонового кольца, и расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и микробных методов показывает, что метаболиты не являются микробиологически активными.

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

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 80% через кишечник, 6% почками. Около 12% внутривенно вводимой дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 3 дней; наибольшее количество в течение первых 24 часов.

Фармакокинетика в особых группах

Пожилые пациенты

Фармакокинетика 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.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью нет никаких свидетельств заметного изменения сывороточной фармакокинетики 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.

Пациенты с нарушением функции почек

После однократного перорального приема азитромицина в дозе 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.

Дети и подростки

Фармакокинетика 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 несколько 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 у детей старшего возраста находился в ожидаемом диапазоне для взрослых (36 часов).

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях с участием животных, которым азитромицин вводился в дозах, в 40 раз превышающих дозу, применяемую в клинической практике, было отмечено, что азитромицин вызывал обратимый фосфолипидоз, обычно без токсикологических последствий.

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

Канцерогенный потенциал

Канцерогенность азитромицина не изучалась, учитывая предполагаемое краткосрочное применение у человека и отсутствие признаков канцерогенного потенциала.

Мутагенный потенциал

Азитромицин не показал мутагенного потенциала в стандартных исследованиях генных и хромосомных мутаций *in vitro* и *in vivo*.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях эмбриотоксичности азитромицина на мышах и крысах тератогенных эффектов не наблюдалось. У беременных крыс, получавших ежедневно азитромицин в дозах 100 и 200 мг/кг, наблюдалось снижение прироста массы тела и замедление окостенения плода. В исследованиях перинатальной и постнатальной токсичности у крыс при введении азитромицина в дозе ≥ 50 мг/кг/сутки и выше наблюдалась легкая задержка физического развития.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- кальция гидрофосфат дигидрат;
- гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза);
- кукурузный крахмал;
- крахмал кукурузный частично прежелатинизированный;
- натрия лаурилсульфат;
- магния стеарат;
- целлюлоза микрокристаллическая;
- пленкообразователь (в т.ч. спирт поливиниловый, частично гидролизованный, тальк, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль), лецитин (соевый), титана диоксид E 171, железа оксид желтый E 172, индигокармин E 132).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

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 (№3×1, №3×2).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс +375 (177) 73-56-12, 74-42-80

Электронная почта: market@borimed.com

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Азитромицин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.