

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
АЗИТРОМИЦИН-БЕЛМЕД

Торговое название: Азитромицин-Белмед.

Международное непатентованное название: Azithromycin.

Форма выпуска: капсулы 250 мг.

Описание: капсулы твердые желатиновые желтого цвета, номер 0.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета. Допускается наличие уплотнений капсульной массы в виде столбика, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

Состав: одна капсула содержит: *действующее вещество* – азитромицина (в виде азитромицина дигидрата) – 250,0 мг; *вспомогательные вещества* – маннит (маннитол), натрия лаурилсульфат (Е - 487), кальция стеарат (Е - 470), кукурузного крахмала – до массы содержимого капсулы 330,0 мг.

Состав капсулы твердой желатиновой: желатин, титана диоксид, хинолиновый желтый (Е - 104), солнечный закат желтый (Е - 110).

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТС: J01FA10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия, представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азалиды. 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 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: альтерация таргет-стороны, альтерация в антибиотический транспорт и модификация антибиотика.

Полная перекрестная устойчивость существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*,

включая метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Предельные концентрации (Breakpoints)

Предельными концентрациями чувствительности к азитромицину для типичных патогенов являются:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test/Европейский комитет по тестированию противомикробной чувствительности) пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК):

Наименование микроорганизма	Предельные концентрации, связанные с типом (S≤/R>)	
	Чувствительный (S)	Резистентный (R)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,25 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0,25 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 мг/л	>4 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</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

1. Обычно чувствительные микроорганизмы:

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные), *Streptococcus pyogenes*;

аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*;

анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

2. Микроорганизмы с приобретенной резистентностью:

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-интермедиарно резистентен, пенициллин-резистентен).

3. Естественно резистентные микроорганизмы:

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus MRSA*, *MRSE* (метициллин-резистентные стафилококки имеют приобретенную резистентность к макролидам, и здесь указаны, потому что они редко чувствительны к азитромицину);

анаэробные микроорганизмы: группа *Bacteroides fragilis*.

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность после орального приема составляет 37%. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после приема препарата через 2-3 часа.

Распределение

В исследованиях фармакокинетики было показано значительно более высокая концентрация азитромицина в тканях по сравнению с плазмой (превышение более чем в 50 раз), что указывает на связывание вещества в тканях органов.

Связывание азитромицина с белками плазмы варьирует в зависимости от его концентрации: от 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл.

Среднее значение объема распределения азитромицина в состоянии динамического равновесия (V_{Vss}) составляет 31 л/кг.

Выделение

Окончательное время полувыведения азитромицина из сыворотки соответствует времени его полувыведения из тканей и составляет 60-76 часов. Около 12% введенного азитромицина выводится в неизменном виде с мочой в течение 3 дней, причем основная часть – в первые 24 часа. Основным путем выведения является экскреция азитромицина с желчью практически в неизменном виде. В желчи также обнаруживается 10 метаболитов, образовавшихся в результате N- и O-деметиличивания и гидроксильирования дезоамина и агликолевого кольца, а также расщепления кландинозных конъюгатов, которые не обладают самостоятельной микробиологической активностью.

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: осложненные формы *acne vulgaris*, мигрирующая хроническая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго, пиодермия.

Болезни, передаваемые половым путем (уретрит, цервицит).

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь 1 раз в сутки за 1 ч до или через 2 часа после еды запивая водой.

При инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы): 500 мг (2 капсулы) один раз в сутки в течение 3 дней. При хронической мигрирующей эритеме: 1 г (4 капсулы одновременно) в первый день и по 500 мг ежедневно (2 капсулы) один раз в сутки со второго по пятый день.

При инфекциях, передаваемых половым путем. Неосложненный уретрит/цервицит – однократно 1 г (4 капсулы) одновременно. Осложненный, длительно протекающий уретрит/цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis* – по 1 г (4 капсулы) три раза с интервалом в 7 дней (1-7-14). Курсовая доза 3 г.

Заболелания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: назначают по 1 г (4 капсулы) ежедневно, в комбинации с антисекреторными препаратами и другими лекарственными средствами, по назначению врача.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. У людей пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы. Поскольку пациенты пожилого возраста могут входить в группы риска нарушений электрической проводимости сердца, рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии *torsade de pointes*.

Пациенты с нарушениями функции почек. У пациентов с незначительными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 10-80 мл/мин) можно использовать ту же дозу, что и у пациентов с нормальной функцией почек. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 10 мл/мин).

Пациенты с нарушениями функции печени. Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Исследований, связанных с терапией пациентов с нарушениями функции печени азитромицином, не проводилось.

Дети

Азитромицин следует применять детям с массой тела ≥ 45 кг.

Побочное действие

Нижеперечисленные побочные действия зафиксированы во время клинических испытаний и после введения лекарства в оборот, они представлены по заболеваниям и частоте проявления.

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – кандидоз, оральная кандидоз, вагинальные инфекции, неизвестно – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения; неизвестно – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – отек Квинке, гиперчувствительность; неизвестно – анафилактические реакции.

Нарушения психики: нечасто – невроз; редко – беспокойство; неизвестно – агрессия, тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; парестезия, дисгевзия; нечасто – сонливость, бессонница, гипестезия; неизвестно – синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – глухота; нечасто – нарушение слуха, шум в ушах; редко – головокружение.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – сердцебиение; неизвестно – *torsades de pointes* (пируэтная тахикардия), аритмия, в том числе вертикулярная тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: неизвестно – гипотензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, боли в животе, метеоризм, тошнота; часто – рвота, диспепсия; нечасто – запор, гастрит; неизвестно – панкреатит, обесцвеченный язык.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – нарушение работы печени; неизвестно – печеночная недостаточность, гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, зуд; нечасто – синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, крапивница; редко – острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); неизвестно – токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: неизвестно – острое воспаление почек, интерстициальный нефрит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – усталость; нечасто – боль в груди, слабость, астения, отек.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – уменьшение числа лимфоцитов, уменьшение числа эозинофилов в крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови; нечасто – увеличение уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови, повышение содержания креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменение количества калия в сыворотке крови; неизвестно – увеличение интервала QT на ЭКГ.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к макролидам), тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст до 12 лет, детям до 16 лет назначают с осторожностью, по показаниям.

Передозировка

Опыт клинического применения азитромицина свидетельствует о том, что побочные эффекты, которые развиваются при приеме высоких доз (выше рекомендованных), наблюдаются при применении обычных терапевтических доз, а именно: они могут включать диарею, тошноту, рвоту, обратимую потерю слуха. В случае передозировки при необходимости рекомендуется прием активированного угля и проведение общих симптоматических и поддерживающих лечебных мероприятий.

Меры предосторожности

Аллергические реакции: в редких случаях были зарегистрированы тяжелые аллергические реакции, анафилактический отек и анафилаксия, кожные реакции, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции на лекарственное средство с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Некоторые из этих реакций сопровождаются рецидивирующими симптомами и требуют более длительного наблюдения и лечения.

Нарушения функции печени: Азитромицин следует использовать с осторожностью у пациентов 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 энцефалопатии.

Эрготамин: у пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов ускорился эрготизм. Нет данных о

возможности взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицина. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно.

Вторичная инфекция: как и в случае с другими антибиотиками, рекомендован мониторинг признаков вторичных инфекций нечувствительных организмов, включая грибки.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея: диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, 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 сердца, 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, цизаприд и терфенадин;
- нарушениями электролитного баланса, особенно в случае развития гипокалиемии и гипомagneмией;
- клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис: 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 при профилактике острой ревматической лихорадки.

Пропущенный прием дозы лекарственного средства

В случае пропуска приема дозы пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с интервалом в 24 ч.

Прочее

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у детей не установлены.

Необходимо соблюдать перерыв 2 ч при одновременном применении антацидов. После отмены лечения реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

При лечении первой стадии болезни Лайма азитромицин, как и другие препараты из группы макролидов, значительно уступает пенициллинам, цефалоспорином и тетрациклинам, поэтому азитромицин назначают при противопоказаниях препаратов из групп пенициллинов, цефалоспоринов и тетрациклинов.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Доказательства того, что азитромицин может ухудшать способность управлять автотранспортом или работу с механизмами, отсутствуют, но следует учитывать возможность развития побочных реакций, таких как головокружение, сонливость, нарушение зрения.

Применение во время беременности и в период лактации. Данные о применении азитромицина у беременных женщин отсутствуют. Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно. При беременности азитромицин может применяться только в тех случаях, когда польза от его применения для матери значительно превышает возможный риск для плода, грудное вскармливание на время приема азитромицина необходимо прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пища: принимать азитромицин за час до или через два часа после еды, так как пища снижает абсорбцию азитромицина.

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

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

Диданозин: одновременное применение азитромицина при дневной дозе 1200 мг и диданозина у 6 испытуемых не повлияло на фармакокинетику 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 1000 мг и при многократных дозах от 1200 мг не оказывал влияние на фармакокинетику, а так же на 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 влияние на концентрацию аторвастатина в плазме.

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

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

Пероральные антикоагулянты кумарина: в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при приеме в дозе 15 мг у здоровых пациентов. После совместного приема азитромицина и антикоагулянтов кумарина усиливается антикоагулянтный эффект. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать частоту проверки протромбинового времени, когда азитромицин принимается пациентами одновременно с антикоагулянтами 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 600 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 пациентов азитромицин не имел значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолем: у здоровых пациентов 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 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 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 взаимодействия 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 влияет на фармакокинетику теofilлина у здоровых пациентов. Одновременное применение теofilлина и других макролидных антибиотиков иногда приводит к повышению концентрации теofilлина в сыворотке крови.

Триазолам: одновременное применение азитромицина 500 мг на 1-й день, 250 мг на 2-й день и 0,125 мг триазолама на 2-й день у 14 здоровых пациентов не оказывало существенного влияния на фармакокинетические параметры триазолама по сравнению с одновременным приемом триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметаксазол: одновременный прием триметоприма/сульфаметаксола 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.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности

3 года.

Упаковка

По 6 капсул в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению в пачку.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

