

3146Б-2024

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зиромин-Реб / Ziromin-Reb, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, Зиромин-Реб содержит:

действующее вещество: азитромицин (в виде азитромицина дигидрата) – 500 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать: лактоза безводная (см. раздел 4.4).

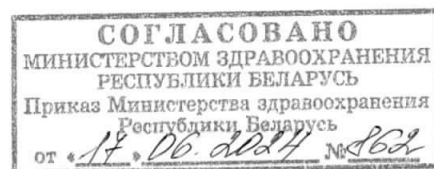
Полный список вспомогательных веществ приведен в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с разделительной риской на одной стороне.

Таблетки можно делить на равные дозы.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к лекарственному препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов: фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония;
- инфекции кожи и мягких тканей: неосложненная форма акне, мигрирующая кольцевидная эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго, пиодермия;
- инфекции, передающиеся половым путем: неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* (уретрит, цервицит) и *Neisseria gonorrhoeae* (неполирезистентные штаммы);
- инфекции желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные бактериями *Helicobacter pylori*.

Следует учитывать рекомендации, содержащиеся в официальных национальных руководствах по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Азитромицин отличается от других антибиотиков высоким сродством к тканям. Концентрации в тканях превышают уровни в сыворотке до 50 раз, а период полувыведения из тканей составляет от 2 до 4 дней. По этим причинам существует разница в режиме дозирования таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по сравнению с другими антибактериальными препаратами.

Режим дозирования

Взрослые, в том числе пациенты пожилого возраста и дети с массой тела >45 кг.

При лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, инфекций кожи и мягких тканей (за исключением неосложненной формы акне, мигрирующей эритемы) суммарная доза азитромицина составляет 1500 мг, и ее принимают в течение 3 дней (по 500 мг 1 раз в сутки).

3146Б-2024

Суммарная доза составляет 1,5 г азитромицина, который можно принимать как по 3-дневной, так и по 5-дневной схеме.

3-х дневная схема терапии

Зиромин-Риб, 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой, 500 мг принимают 1 раз в сутки в течение 3 дней.

5-дневная схема терапии

В качестве альтернативы можно провести 5-дневную терапию, при которой в 1-й день 500 мг азитромицина (Зиромин-Риб, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой), а в последующие 4 дня 250 мг азитромицина. (½ таблетки Зиромин-Риб 500 мг, покрытая пленочной оболочкой) в день.

При лечении пневмонии эффективность азитромицина при использовании 5-дневного режима хорошо известна. В большинстве случаев достаточно применения 3-х дневной схемы терапии.

При лечении неосложненной формы акне суммарная доза азитромицина составляет 6 г, которую следует принимать по следующей схеме: по одной таблетке 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней, а затем продолжить лечение по 1 таблетке раз в неделю в течение следующих 9 недель, причем во вторую неделю таблетку принимают через 7 дней после предшествующего приема.

При лечении мигрирующей эритемы суммарная доза азитромицина составляет 3 г, которую следует принимать по следующей схеме: в первый день 1 г (2 таблетки по 500 мг), а со второго по пятый день по 500 мг один раз в сутки.

При лечении инфекций, передающихся половым путем:

- неосложненные генитальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* (уреит, цервицит) азитромицин в дозе 1 г (2 таблетки по 500 мг) в сутки принимают однократно.

- инфекции, вызванные чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*: рекомендуемая доза составляет 1000 мг или 2000 мг азитромицина в сочетании с 250 или 500 мг цефтриаксона в соответствии с местными клиническими рекомендациями по лечению. Для пациентов с аллергией на пенициллин и/или цефалоспорины лечащий врач должен быть ознакомлен с локальными рекомендациями по лечению.

При лечении инфекций желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных *Helicobacter pylori* азитромицин в дозе 1 г (2 таблетки по 500 мг) в сутки принимают в сочетании с антисекреторными и другими препаратами в зависимости от решения врача.

Особые категории пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10 - 80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций почек необходимо принимать азитромицин с осторожностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Лекарственный препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью. Исследования лечения азитромицином у этих пациентов не проводились. (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

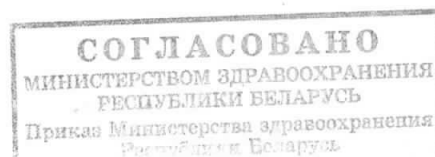
У пациентов пожилого возраста используется такая же доза, как и у взрослых. Поскольку пожилые пациенты могут быть пациентами с проаритмическими состояниями, рекомендуется соблюдать особую осторожность в отношении риска развития сердечной аритмии и torsades de pointes (см. раздел 4.4).

Дети

Таблетки азитромицина 500 мг подходят только для детей с массой тела более 45 кг.

Способ применения

Лекарственный препарат ЗИРОМИН-РЕБ принимают 1 раз в день независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.



3146Б-2024

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидным или кетолидным антибиотикам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1;
- совместное применение с производными эрготамина из-за теоретической возможности эрготизма.

4.4 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении эритромицина и других макролидов, были зарегистрированы случаи развития редких серьезных аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию (изредка с летальным исходом), тяжелых кожных реакций, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции на лекарственный препарат с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*-синдром). Применение азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Если развивается какая-либо реакция гиперчувствительности, необходимо немедленно прекратить прием азитромицина и начать соответствующее лечение. Врачу необходимо знать, что возможно повторное развитие признаков аллергических реакций после прекращения симптоматического лечения.

Нарушения функции печени

Поскольку азитромицин в основном выводится с помощью печени, лекарственный препарат Зиромин-Риб не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Были зарегистрированы случаи быстрого развития гепатита при приеме азитромицина, который может привести к опасному для жизни состоянию - печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут иметь ранее существовавшие заболевания печени или могут принимать другие гепатотоксические препараты.

В случае появления симптомов дисфункции печени, таких, как быстро развивающаяся астения, сопровождающаяся желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям, симптомы печеночной энцефалопатии, необходимо выполнить лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие оценить функциональное состояние печени. В случае признаков дисфункции печени лечение азитромицином следует прекратить.

Эрготамин

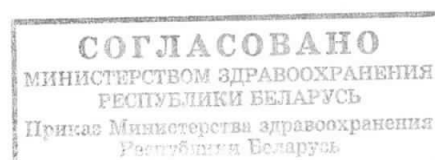
У пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов ускорился эрготизм. Нет данных о возможности взаимодействия между лекарственными препаратами спорыньи и азитромицином. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно (см. раздел 4.5).

Вторичная инфекция

Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендован мониторинг признаков вторичной инфекции, вызванной нечувствительными организмами, включая грибы.

Перекрестная устойчивость

В связи с существующей перекрестной резистентностью к эритромицин-резистентным грамположительным штаммам и большинству штаммов метициллин-резистентных стафилококков в этих случаях не следует принимать Зиромин-Риб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Необходимо принимать во внимание региональную ситуацию с резистентностью к азитромицину и другим антибиотикам.



3146Б-2024

Тяжелые инфекции

Зиромин-Риб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не подходят для лечения тяжелых инфекций, при которых необходимо быстро достичь высоких концентраций антибиотика в крови.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея (CDAD)

Диарея, связанная с *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьировать от легкой диареи до колита с летальным исходом.

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

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые приводят к развитию CDAD. Гипертоксин, продуцируемый штаммами *C. difficile*, является основной причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку такие микроорганизмы могут быть устойчивыми к антимикробной терапии, и может потребоваться проведение колэктомии. Возможность CDAD должна рассматриваться у всех пациентов с наличием диареи после использования антибиотиков. Необходимо тщательно собирать анамнез, поскольку сообщалось, что CDAD может встречаться через два месяца после применения антибактериальных препаратов.

Псевдомембранозный колит

Сообщалось о случаях псевдомембранозного колита после применения макролидных антибиотиков. Поэтому этот диагноз следует рассматривать у пациентов, у которых диарея развивается после начала лечения азитромицином или примерно в течение 3 недель. При псевдомембранозном колите, вызванном таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, антиперистальтические средства противопоказаны.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин) наблюдалось увеличение системной экспозиции азитромицина на 33 % (см. раздел 5.2).

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT и реполяризации сердца, которые несут в себе риск развития аритмии сердца и пируэтной тахикардии, были зарегистрированы при лечении макролидами, включая азитромицин (см. раздел 4.8). Поскольку существует повышенный риск развития желудочковой аритмии (включая пируэтную желудочковую тахикардию), которая может привести к остановке сердца, азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с существующими проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пожилых людей), такими как:

- с наследственным или приобретенным удлинением QT-интервала;
- принимающих в это же время другие лекарственные препараты, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, например, антиаритмические препараты классов IA (прокаинамид и хинидин) и III (амиодарон, дофетилид и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические лекарственные препараты, такие как пимозид; антидепрессанты (циталопрам); фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин);
- с нарушениями электролитного баланса, особенно в случае развития гипокалиемии и гипомagneмии;
- с клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис (Myasthenia gravis)

Сообщалось об ухудшении симптомов миастении гравис или о появлении ранее не наблюдавшегося миастенического синдрома у пациентов, получавших терапию азитромицином (см. раздел 4.8).

Стрептококковые инфекции

Обычно пенициллин является лекарственным препаратом выбора в лечении фарингита/тонзиллита, вызванного *Streptococcus pyogenes* и в качестве профилактики

3146Б-2024

острой ревматической лихорадки. Азитромицин, как правило, эффективен в лечении острого фарингита, но нет данных об эффективности в профилактике острой ревматической лихорадки.

Синусит

Азитромицин, как правило, не является препаратом первого выбора для лечения синусита.

Острый средний отит

Азитромицин, как правило, не является препаратом первого выбора для лечения острого среднего отита.

Инфицированные ожоги

Азитромицин не показан для лечения инфицированных ожоговых ран.

Инфекции, передающиеся половым путем

В случае заболеваний, передающихся половым путем, необходимо исключить сопутствующую инфекцию *T. pallidum*.

Неврологические и психические заболевания

Азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с неврологическими и психическими расстройствами.

Длительное использование

Данные о безопасности и эффективности азитромицина при длительном применении по вышеуказанным показаниям отсутствуют. При быстро рецидивирующих инфекциях следует рассмотреть возможность лечения другим антибиотиком.

Педиатрический гипертрофический пилоростеноз

Сообщалось о случаях младенческого гипертрофического стеноза привратника после применения азитромицина у новорожденных (лечение в течение первых 42 дней после рождения). Родителям и опекунам следует настоятельно рекомендовать обратиться к врачу в случае возникновения рвоты или раздражения при кормлении.

Гидроксихлорохин или хлорохин

Прежде чем назначать азитромицин пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, внимательно взвесьте соотношение пользы и риска из-за возможности увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.5).

Дети

Безопасность и эффективность применения азитромицина для лечения инфекций у детей, вызванных *Mycobacterium Avium Complex*, не установлена.

Важная информация о вспомогательных веществах

Каждая таблетка препарата ЗИРОМИН-РЕБ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически не содержит натрия.

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактазы или мальабсорбции глюкозы/галактозы не следует принимать данный лекарственный препарат, поскольку в нем содержится лактоза.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антациды

В рамках фармакокинетического исследования, изучавшего взаимодействия антацидов и азитромицина при их одновременном применении, не наблюдалось изменений в биодоступности азитромицина. Однако пиковые концентрации азитромицина в плазме крови уменьшились приблизительно на 25%. Рекомендуется соблюдать интервал (не менее двух часов) между приемом лекарственного препарата и антацида.

Цетиризин

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



3146Б-2024

Противовирусные препараты

Данных о взаимодействии с противовирусными препаратами недостаточно, чтобы рекомендовать коррекцию дозы. Были исследованы следующие препараты:

- Диданозин

Одновременный прием суточных доз азитромицина (1200 мг) и диданозина (400 мг) у 6 ВИЧ-позитивных пациентов не повлиял на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

- Зидовудин

Однократные дозы 1000 мг и многократные дозы 1200 мг или 600 мг азитромицина имели незначительный эффект на фармакокинетику в плазме и выведение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в мононуклеарах в периферическом кровотоке. Клиническая значимость этих результатов не ясна, но может быть полезной для пациентов.

Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина (P-gp))

Одновременный прием макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к увеличению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Поэтому в случае одновременного применения азитромицина и Р-gp-субстратов, следует учитывать возможность повышенной концентрации субстрата в сыворотке крови. Во время и после лечения азитромицином необходим клинический мониторинг и, по возможности, контроль уровня дигоксина в сыворотке крови.

Производные эрготамина (алкалоиды спорыньи)

Хотя до настоящего времени не проведено соответствующих исследований, нельзя исключать сосудосуживающий эффект с нарушениями кровообращения, особенно в пальцах рук и ног, при одновременном применении Зиромин-Реб с дигидроэрготамином или негидрогенизированными алкалоидами спорыньи. В целях безопасности следует избегать их одновременного применения (см. раздел 4.4).

Цитохром P450

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома P450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отличие от эритромицина и других макролидов. При приеме азитромицина не происходит индукция или инактивация цитохрома P450 в печени под действием комплексов цитохромов и метаболитов.

Были проведены исследования фармакокинетического взаимодействия между азитромицином и следующими препаратами, которые в значительной степени метаболизируются с участием цитохрома P450:

Аторвастатин

При одновременном применении аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки), азитромицин не оказывал влияния на концентрацию аторвастатина в плазме (на основе анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы). Однако сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов, получавших статины в комбинации с азитромицином в постмаркетинговый период.

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 фармакокинетику азитромицина.

Пероральные антикоагулянты кумарина

В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при однократном приеме в дозе 15 мг у здоровых

3146Б-2024

добровольцев. Зарегистрированы сообщения, полученные в постмаркетинговый период, о потенцировании действия антикоагулянтов при одновременном применении азитромицина и пероральных антикоагулянтов кумаринового типа. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты кумарина.

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые получали суточную дозу азитромицина по 500 мг перорально в течение 3 дней и которые впоследствии принимали однократную дозу циклоспорина из расчета 10 мг/кг перорально, было отмечено, что $C_{\max}$ и AUC_{0-5} циклоспорина значительно увеличилась. Поэтому комбинация азитромицина с циклоспорином должна применяться с осторожностью. Если комбинированное лечение считается оправданным, необходимо проводить тщательный мониторинг уровня циклоспорина в плазме крови и регулировать его дозу.

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 с флуконазолом. Тем не менее, было отмечено клинически незначимое снижение $C_{\max}$ (18 %) азитромицина.

Индинавир

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

Метилпреднизолон

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

Мидазолам

У здоровых добровольцев 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

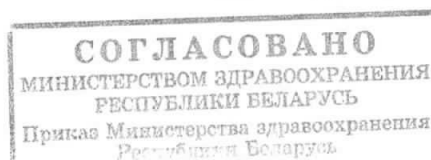
Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в (750 мг три раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина в равновесном состоянии. Не было выявлено никаких клинически значимых нежелательных эффектов. Нет необходимости корректировать дозу.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух лекарственных 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 (см. раздел 4.8).

Силденафил

У здоровых мужчин-добровольцев не было выявлено влияния азитромицина (при приеме 500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и $C_{\max}$ силденафила или его основных метаболитов в крови.



3146Б-2024

Терфенадин

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

Теофиллин

Азитромицин не влиял на фармакокинетику теофилина у здоровых добровольцев. Одновременное применение теофилина и других макролидных антибиотиков иногда приводило к повышению концентрации теофилина в сыворотке крови.

Триазолам

Одновременное применение азитромицина 500 мг на 1-ый день и 250 мг на 2-ой день и 0,125 мг триазолама на 2-й день у 14 здоровых добровольцев, не оказало существенного влияния на фармакокинетические параметры триазолама по сравнению с одновременным приемом триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Одновременный прием триметоприма / сульфаметоксазола DS (160 мг / 800 мг) в течение 7 дней и 1200 мг азитромицина на 7 день не оказывает существенного влияния на пиковые концентрации, общее воздействие или выведение с мочой как триметоприма, так и сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови были подобны таковым в других исследованиях.

Гидроксихлорохин или хлорохин

Данные наблюдений показали, что одновременное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Перед назначением азитромицина пациентам, принимающим гидроксихлорохин, внимательно взвесьте соотношение пользы и риска. Аналогичное тщательное рассмотрение соотношения пользы и риска следует также проводить перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим хлорохин, из-за возможного подобного риска при применении хлорохина.

4.6 ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*Фертильность*

В исследованиях плодovitости у крыс наблюдалось снижение появления беременности после введения азитромицина. Потенциальный риск для человека не известен.

Беременность

Исследований препарата у беременных женщин не проводилось.

Исследования репродуктивной токсичности у животных показали, что азитромицин проникает через плаценту, но тератогенных эффектов не наблюдалось (см. раздел 5.3). Безопасность азитромицина не подтверждена в отношении беременных женщин. Имеются ограниченные эпидемиологические данные о повышенном риске выкидыша после воздействия азитромицина на ранних сроках беременности. Применение азитромицина при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск осложнений для плода.

Кормление грудью

Некоторые опубликованные данные показывают, что азитромицин выделяется с грудным молоком, при этом максимальная средняя расчетная доза составляет от 0,1 до 0,7 мг/кг/день. Серьезных нежелательных реакций азитромицина у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, воздержании или прекращении терапии азитромицином. При этом следует учитывать как пользу грудного вскармливания для ребенка, так и пользу терапии для женщины. В частности, у грудного ребенка может наблюдаться развитие гиперчувствительности, а также нарушение кишечной флоры и рост дрожжевых и дрожжеподобных грибов.



3146Б-2024

4.7 ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Специальные исследования о влиянии азитромицина на способность управления транспортом и работу с механизмами не проводились. Однако при осуществлении данных видов деятельности, требующих повышенного внимания, нужно учитывать возможность развития нежелательных эффектов (сонливость, судороги, делирий, галлюцинации, головокружения, обмороки) (см. раздел 4.8), которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

нечасто - кандидоз, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальная инфекция, пневмония, фарингит, грибковые инфекции, бактериальные инфекции, гастроэнтерит, ринит, респираторные заболевания;

частота неизвестна - псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия;

частота неизвестна – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто - ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности;

частота неизвестна - тяжелые (иногда опасные для жизни) анафилактические реакции (например, анафилактический шок) (см. раздел 4.4).

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – анорексия.

Психические нарушения:

нечасто – нервозность, бессонница;

редко – беспокойство;

частота неизвестна – агрессивность, тревожность, делирий, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль;

нечасто – головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия;

частота неизвестна – обмороки, судороги, гипестезия, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния/вкуса, нарушение обоняния, миастения гравис (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – заболевания уха, вертиго;

частота неизвестна – нарушения слуха, включая глухоту и/или шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – усиленное сердцебиение;

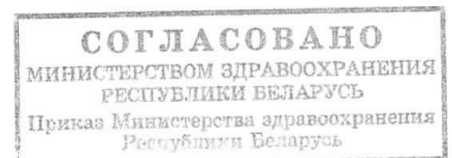
частота неизвестна – torsade de pointes (пируэтная тахикардия) (см. раздел 4.4), аритмия (см. раздел 4.4), в том числе желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – приливы;

частота неизвестна – гипотония.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:



3146Б-2024

нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – диарея;

часто – рвота, боль в животе, тошнота;

нечасто – запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, изъязвления слизистой оболочки полости рта, гиперсаливация, мягкий стул;

частота неизвестна – панкреатит, изменение цвета языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – нарушения работы печени, холестатическая желтуха, холестаз;

частота неизвестна – печеночная недостаточность (в редких случаях со смертельным исходом, см. раздел 4.4), гепатит, некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз;

редко – фоточувствительность, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром);

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее;

частота неизвестна – артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – дизурия, боли в области почек;

частота неизвестна – острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – метроррагия, нарушения функции яичек.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто – отек, астения, слабость, утомляемость, отек лица, боль в груди, лихорадка, боль, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – лимфопения, эозинофилия, повышение количества базофилов, повышение количества моноцитов, повышение количества нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови;

нечасто – повышение активности в крови АСАТ, АЛАТ, ЩФ; увеличение концентрации билирубина, мочевины, креатинина, хлоридов, глюкозы, бикарбонатов; увеличение количества тромбоцитов; изменение количества калия, натрия в сыворотке крови, уменьшение гематокрита.

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.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а;

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17)2420029; факс: +375(17)2420029;

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by;

<http://www.rceth.by>.

4.9 ПЕРЕДОЗИРОВКА



3146Б-2024

Нежелательные реакции, наблюдаемые при дозах, превышающих рекомендуемые, были аналогичны тем, которые наблюдались после обычных доз.

Симптомы

Характерными симптомами передозировки макролидных антибиотиков являются: обратимая потеря слуха, сильная тошнота, рвота и диарея.

Лечение

При необходимости, назначается активированный уголь и общее симптоматическое лечение, а также меры по поддержанию жизненно важных функций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Антибактериальные препараты системного действия. Макролиды.

Код АТХ: J01FA10

Механизм действия

Действующее вещество азитромицин - антибиотик широкого спектра действия. Азитромицин является первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов.

Молекула азитромицина образуется в результате введения атома азота в лактонное кольцо эритромицина А. Химическое название азитромицина: 9-дезоксиг-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Молекулярная масса составляет 749,0.

Механизм действия азитромицина заключается в связывании с 50S-субъединицей рибосом, что нарушает синтез бактериальных белков и транслокацию пептидов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Эффективность существенно зависит от отношения AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК) возбудителя.

Механизм резистентности

Резистентность к азитромицину может быть врожденной или приобретенной. Три основных механизма возникновения резистентности у бактерий: изменение мишени, нарушение транспорта антибиотика, модификация антибиотика.

Полная перекрестная резистентность к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам существует среди следующих микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитических стрептококков группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Предельные концентрации

Клинические предельные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК), установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) (версия 11.0, www.eucast.org) представлены в таблице:

Наименование микроорганизмов	Предельные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) (мг/л), связанные с типом (SR)	
	Чувствительность (S) ≤	Резистентность (R) >
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	1	2
<i>Streptococcus spp. группы A, B, C, G</i> ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	0,25	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	0,25	0,5

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²	1	1
---	---	---

1 - для определения чувствительности к азитромицину можно использовать эритромицин.

2 - азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. Контрольное значение основано на эпидемиологическом пороговом значении (ECOFF), которое отличает изоляты дикого типа от изолятов с пониженной восприимчивостью.

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности для определенных видов микроорганизмов может быть разной в зависимости от географической зоны и времени. Поэтому желательно получить локальную информацию о резистентности, особенно при необходимости лечения тяжелых инфекций. В случае надобности следует обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность лекарственного препарата при лечении конкретных типов инфекций видится сомнительной.

Антимикробная активность

Антимикробный спектр азитромицина включает различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, анаэробы, внутриклеточные и клинически атипичные патогены.

Обычно чувствительные микроорганизмы:

- аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы); *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные штаммы); *Streptococcus pyogenes* (группы А);

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*;

- анаэробные микроорганизмы:

Clostridium perfringens, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*;

- другие микроорганизмы:

Chlamydia trachomatis.

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность:

- аэробные грамположительные микроорганизмы:

Streptococcus pneumoniae (штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллин-резистентные штаммы).

Естественно резистентные микроорганизмы:

- аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus MRSA*, *MRSE**;

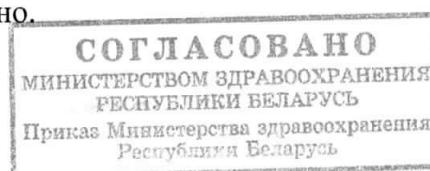
- анаэробные микроорганизмы:

группа *Bacteroides fragilis*.

*Метициллин-резистентные стафилококки характеризуются высокой распространенностью приобретенной устойчивости к макролидам и указаны здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

Дети

Согласно результатам оценки исследований, проведенных у детей, использование азитромицина не рекомендуется при лечении малярии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с препаратами на основе хлорохина или артемизинина, поскольку преимуществ при использовании азитромицина перед препаратами для лечения малярии в терапии неосложненной малярии не установлено.



5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Абсорбция

Биодоступность после перорального приема составляет приблизительно 37 %.

Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2-3 часа после приема лекарственного препарата. Конечный период полувыведения в значительной степени соответствует периоду полувыведения из тканей от 2 до 4 дней. Несколько более высокие значения AUC были обнаружены у пациентов пожилого возраста (> 65 лет), чем у лиц моложе 40 лет после 5 дней терапии. Клиническая значимость - незначительная, поэтому коррекция дозы не требуется.

Распределение

Уровень азитромицина в тканях в 50 раз выше, чем в плазме, что является признаком высокого сродства к тканям. После однократного приема азитромицина в дозе 500 мг концентрация препарата в тканях легких, миндалин и предстательной железы превышает МИК₉₀ для предполагаемых возбудителей.

Степень связывания азитромицина с белками сыворотки зависит от концентрации и составляет 12% при 0,5 мкг/мл и 52% при 0,05 мкг азитромицина/мл сыворотки.

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

Элиминация

Период полувыведения из плазмы отражает период полувыведения из тканей и имеет продолжительность 2-4 дня. Примерно 12 % введенного внутривенно азитромицина выделяется неизмененным в мочу в течение 3 дней. Особенно высокие концентрации неизмененного азитромицина определяются в желчи человека. Также в желчи идентифицируется 10 метаболитов, которые образуются путем N- и O-деметилирования, гидроксирования дезозамина и агликонового кольца, а также путем расщепления кладинозного конъюгата. Сравнение ВЭЖХ и микробиологических методов показывает то, что метаболиты не являются микробиологически активными. При исследованиях на животных обнаружены большие концентрации азитромицина в фагоцитах. Большие концентрации азитромицина освобождаются во время активного фагоцитоза, поэтому в исследованиях на животных в воспалительном очаге были обнаружены высокие концентрации азитромицина.

Нелинейность

Данные исследования свидетельствуют о нелинейной фармакокинетике азитромицина в терапевтическом диапазоне.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

У пациентов с внебольничной пневмонией, получавших ежедневную 1-часовую внутривенную инфузию 500 мг азитромицина в концентрации 2 мг/мл в течение 2-5 дней, средняя C_{max} составила 3,63±1,60 мкг/мл, AUC₂₄ составила 9,60±4,80 мкг*ч/мл. У субъектов, получивших 3-часовую внутривенную инфузию 500 мг азитромицина в концентрации 1 мг/мл, средние значения C_{max} и AUC₂₄ составили 1,14±0,14 мкг/мл и 8,03±0,86 мкг*ч/мл соответственно.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых мужчин фармакокинетика не отличалась от таковой у мужчин, возраст которых меньше 45 лет, однако у пожилых женщин отмечалось повышение плазменных концентраций на 30-50 % без кумуляции препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации от 10 до 80 мл/мин фармакокинетика не изменилась после однократного перорального приема 1г азитромицина. У пациентов с выраженным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин) выявлены статистически значимые различия по сравнению с пациентами со здоровыми почками по AUC₀₋₁₂₀ (8,8 мкг х ч/мл и

3146Б-2024

11,7 мкг х ч/мл соответственно), $C_{\max}$ (1,0 мкг/мл и 1,6 мкг/мл) и CL_T (2,3 мл/мин/кг и 0,2 мл/мин/кг).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью) или умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, что может объясняться компенсаторным повышением почечного клиренса.

Дети

У детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет назначение азитромицина в дозе 10 мг/кг в первый день и 5 мг/кг во 2-5 дни приводило к достижению $C_{\max}$ на уровне несколько меньшем, чем у взрослых 0,244 мкг/л. После трехдневного дозирования (по 10 мг/кг) у детей в возрасте от 6 до 15 лет $C_{\max}$ составляла 0,383 мкг/л.

5.3 ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Азитромицин не вызывал токсических проявлений при приеме в терапевтических дозах. Фосфолипидоз (внутриклеточное накопление фосфолипидов) наблюдался в некоторых тканях (например, в глазах, ганглиях задних корешков, печени, желчном пузыре, почках, селезенке и/или поджелудочной железе) у мышей, крыс и собак после введения азитромицина в дозах, в 40 раз превышающих терапевтическую. Фосфолипидоз наблюдался в одинаковой степени в тканях новорожденных крыс и собак. Было показано, что после прекращения терапии азитромицином фосфолипидоз является обратимым, без токсикологического эффекта. Значение этих результатов для человека и животных неизвестно.

Электрофизиологические исследования показали, что азитромицин удлиняет интервал QT.

Канцерогенный потенциал

Поскольку азитромицин показан только для краткосрочного лечения и отсутствуют признаки канцерогенной активности, долгосрочные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала не проводились.

Мутагенный потенциал

Азитромицин не проявлял мутагенный потенциал в стандартных *in vitro* и *in vivo* исследованиях.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях эмбриотоксических эффектов на животных тератогенных эффектов у мышей и крыс не наблюдалось. Вместе с тем, у беременных крыс, которые принимали ≥ 100 мг/кг азитромицина ежедневно, зафиксировано уменьшение прибавления в весе самок и небольшая задержка оксификации у плодов, а при дозе ≥ 50 мг/кг замедление физического развития и рефлексорного поведения потомства. Неонатальное исследование у крыс и собак не показало повышенной чувствительности потомства к препарату относительно взрослых животных того же вида.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Кальция гидрофосфат дигидрат,
прежелатинизированный крахмал,
гидроксипропилцеллюлоза,
кремния диоксид коллоидный безводный,
натрия лаурилсульфат,
кроскармеллоза натрия,
магния стеарат,
лактоза безводная,
пленочная оболочка Опадрай Y-1-7000 (белый) (гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид (E171)).



6.2 НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Не применимо.

6.3 СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

6.4 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ

По 3 таблетки в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, И ДРУГИЕ МАНИПУЛЯЦИИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Нет особых требований.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма».
223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи,
ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35,
e-mail: rebpharma@rebpharma.by

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**