ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитромицин

Регистрационный номер: ЛП-003145
Торговое наименование: Азитромицин
Международное непатентованное наименование: азитромицин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку
Действующее вещество: азитромицина дигидрат — 524,1 мг, в пересчете на азитромицин — 500,0 мг;
вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, магния стеарат;
состав оболочки: опадрай II розовый 85F34355 (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель красный очаровательный, краситель хинолиновый желтый, индигокармин).
Описание
Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.
Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-азалид
Код АТХ: J01FA10
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Азитромицин — бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.
Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов. Микроорганизмы могут изначально быть устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.
Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мг/л):

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

В большинстве случаев чувствительные микроорганизмы
Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительный), *Streptococcus pyogenes*.
Грамотрицательные аэробы: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoea.*
Анаэробы: *Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyriomonas spp.*
Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.*
Микроорганизмы, способные развить устойчивость к азитромицину
Грамположительные аэробы: *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-устойчивый).
Изначально устойчивые микроорганизмы
Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis, Staphylococci* (метициллин-устойчивые стафилококки проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам).
Грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.
Анаэробы: *Bacteroides fragilis*.
Фармакокинетика
После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема 500 мг биодоступность — 37 % (эффект «первого прохождения»), максимальная концентрация (0,4 мг/л) в крови создается через 2-3 часа, кажущийся объем распределения — 31,1 л/кг, связывание с белками обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7-50 %. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проходит 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.
У азитромицина очень длинный период полувыведения — 35-50 ч. Период полувыведения из тканей значительно больше. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5-7 дней после приема последней дозы. Азитромицин выводится, в основном, в неизмененном виде — 50 % кишечником, 6 % почками. В печени деметилируется, теряя активность.
Показания к применению
Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:
– инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит);
– инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями;
– инфекции кожи и мягких тканей (акне вульгарис средней степени тяжести, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
– начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) — (*erythema migrans*);
– инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis* (уретрит, цервицит).
Противопоказания
Гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, или другим компонентам препарата; нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью); детский возраст до 12 лет с массой тела менее 45 кг (для таблеток 500 мг); одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.
С осторожностью
Миастения; нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести; терминальная почечная недостаточность с СКФ (скорость клубочковой фильтрации) менее 10 мл/мин; у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов): с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих терапию антиаритмическими препаратами классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомагниемии, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или тяжелой сердечной недостаточностью; одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
При беременности и в период грудного вскармливания применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания рекомендуется приостановить грудное вскармливание.
Способ применения и дозы
Внутрь, не разжевывая, по крайней мере, за 1 ч до или через 2 ч после еды, 1 раз в сутки.
Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела более 45 кг
При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей: по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в сутки в течение 3-х дней (курсовая доза — 1,5 г);
При акне вульгарис средней степени тяжести: по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в сутки в течение 3-х дней, затем по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в неделю в течение 9 недель (курсовая доза — 6 г). Первую еженедельную таблетку следует принять через 7 дней после приема первой ежедневной таблетки (8-ой день от начала лечения), последующие 8 еженедельных таблеток — с интервалом в 7 дней.
При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) — мигрирующей эритеме (erythema migrans): 1 раз в сутки в течение 5 дней: 1-й день — 1,0 г (2 таблетки по 500 мг), затем со 2-го по 5-ый день — по 1 таблетке (500 мг) (курсовая доза — 3,0 г).
При инфекциях мочеполовых путей, вызванных Chlamydia trachomatis (уретрит, цервицит): неосложненный уретрит/цервицит — 1,0 г (по 2 таблетки 500 мг) однократно.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции почек
При нарушении функции почек: у пациентов с СКФ 10-80 мл/мин коррекции дозы не требуется.
Пациенты с нарушением функции печени
При применении у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.
Пожилые пациенты
Коррекции дозы не требуется. Поскольку пожилые люди уже могут иметь текущие проаритмогенные состояния, следует соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с высоким риском развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт».
Побочное действие
Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).
Инфекционные заболевания: нечасто — кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; неизвестная частота — псевдомембранозный колит.
Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко — тромбоцитопения, гемолитическая анемия.
Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — анорексия.
Со стороны иммунной системы: нечасто — ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности; неизвестная частота — анафилактическая реакция.
Со стороны нервной системы: часто — головная боль; нечасто — головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность; редко — агитация; неизвестная частота — гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.
Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрения.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: *нечасто* — расстройство слуха, вертиго; неизвестная частота — нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу; неизвестная частота — понижение артериального давления, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия типа «пируэт», желудочковая тахикардия.
Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка, носовое кровотечение.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто — диарея; часто — тошнота, рвота, боль в животе; нечасто — метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редко — изменение цвета языка, панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гепатит; редко — нарушение функции печени, холестатическая желтуха; неизвестная частота — печеночная недостаточность (в редких случаях — с летальным исходом, в основном на фоне нарушения функции печени тяжелой степени); некроз печени, фульминантный гепатит.
Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожная сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость; редко — реакция фотосенсибилизации, острый генерализованный экзантематозный пустулёз (ОГЭП); неизвестная частота — синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).
Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; неизвестная частота — артралгия.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — дизурия, боль в области почек; неизвестная частота — интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.
Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — метроррагии, нарушение функции яичек.
Прочие: нечасто — отек, астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки.
Лабораторные данные: часто — снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, повышение количества базофилов, повышение количества моноцитов, повышение количества нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови; нечасто — повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение содержания хлоридов в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение количества тромбоцитов, снижение гематокрита, повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови, изменение содержания натрия в плазме крови.
Передозировка
Симптомы: временная потеря слуха, тошнота, рвота, диарея.
Лечение: симптоматическое.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Антацидные препараты не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают максимальную концентрацию в крови на 30 %, поэтому препарат следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема этих препаратов и еды.
Цетиризин: одновременное применение в течение 5-ти дней у здоровых добровольцев азитромицина с цетиризином (20 мг) не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.
Диданозин (дидезоксиинозин): одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показаний диданозина по сравнению с группой плацебо.
Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина): одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин и колхицин, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.
Зидовудин: одновременное применение азитромицина (одноразовый прием 1000 мг и многократный прием 1200 мг или 600 мг) оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в том числе выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта неясно.
Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома Р450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях, аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома Р450.
Алкалоиды спорыньи: учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется.
Аторвастатин: одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы). Однако, в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.
Карбамазепин: в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.
Циметидин: в фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.
Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина): в фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, принимаемого здоровыми добровольцами. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают пероральные антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина).
Циклоспорин: в фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3-х дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-5}) циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.
Эфавиренз: одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7-ми дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.
Флуконазол: одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18 %), что не имело клинического значения.
Индинавир: одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг три раза в сутки в течение 5-ти дней).
Метилпреднизолон: азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.
Нелфинавир: одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг 3 раза в день) вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в сыворотке крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.
Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.
Силденафил: при применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3-х дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.
Терфенадин: в фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.
Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT.
Теофиллин: не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином.
Триазолам/мидазолам: значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено.
Триметоприм/сульфаметоксазол: одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола с азитромицином не выявило существенного влияния на C_{max}, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях.
Особые указания
В случае пропуска приема одной дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с интервалом в 24 ч.
Азитромицин следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема антацидных препаратов.
Препарат следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести из-за возможности развития фульминантного гепатита и печеночной недостаточности тяжелой степени.
При наличии симптомов *нарушения функции печени*, таких как: быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, — терапию азитромицином следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.
При нарушениях функции почек: у пациентов с СКФ 10-80 мл/мин коррекции дозы не требуется.
Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии азитромицином следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаков развития суперинфекций, в том числе грибковых.
Азитромицин не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, так как фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.
Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация не рекомендована. При длительном приеме азитромицина возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.
При лечении макролидами, в том числе азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт».
Следует соблюдать осторожность при применении азитромицина у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов), в том числе с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд, терфенадин, антипсихотические препараты (пимозид), антидепрессанты (циталопрам), фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин), у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или тяжелой сердечной недостаточностью.
Применение азитромицина может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.
Как и в случае применения эритромицина и других макролидов, отмечены единичные случаи серьезных аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию (редко с летальным исходом), дерматологических реакций, включая острый генерализованный экзантематозный пустулёз (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформную эритему, лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). (См. раздел «Побочное действие»). Некоторые из реакций имели рецидивирующий характер и требовали более длительного наблюдения и лечения.
Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.
По 3 таблетки в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности.
Условия отпуска
Отпускают по рецепту.
Производитель
АО «Рафарма», Россия
399540, Липецкая обл., Тербунский район, поселение Тербунский с/с,
с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А
142432, Московская обл., Ногинский район, г. Черноголовка,
проспект Академика Семенова, д. 1, корп. 2/2
Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей
АО «Рафарма», Россия
399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А.
Т./ф.: +7 (47474) 2-16-72

И-20-04