

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**Торговое название** Зиромин-Риб / Ziromin-Reb

ЛП-№007660-РГ-ВУ

**Международное непатентованное название** Азитромицин / Azithromycin

**Форма выпуска** Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий

**Описание** Белый или почти белый лиофилизированный порошок, слегка гигроскопичен. Восстановленный раствор - прозрачный, бесцветный раствор.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 2

### **Состав**

1 флакон содержит:

**Активное вещество:** азитромицин (в виде азитромицина дигидрата) - 500 мг.

**Вспомогательные вещества:** лимонная кислота моногидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного действия. Макролиды.

Код АТХ: J01FA10

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

#### **Механизм действия**

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

#### **Резистентность микроорганизмов к азитромицину**

Резистентность к азитромицину может присутствовать изначально или развиваться у микроорганизмов со временем. Три основных механизма возникновения резистентности у бактерий: изменение мишени, нарушение транспорта антибиотика, модификация антибиотика.

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

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 средства при лечении конкретных типов инфекций видится сомнительной.

#### **Спектр антимикробного действия азитромицина**

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

Чувствительные микроорганизмы: аэробные грамположительные микроорганизмы - *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes* (группа А); аэробные грамотрицательные микроорганизмы - *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella*



*pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*; анаэробные микроорганизмы – *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyriomonas spp.*; другие микроорганизмы – *Chlamydia trachomatis*.

Микроорганизмы с приобретаемой резистентностью к азитромицину: аэробные грамположительные микроорганизмы – *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинорезистентные штаммы и штаммы со средней чувствительностью к пенициллину).

Микроорганизмы с природной резистентностью: аэробные грамположительные микроорганизмы – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus MRSA*, *MRSE* (метициллинорезистентные штаммы), анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides fragilis*.

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

	МИК <sub>90</sub> ≤ 0.01 мкг/мл	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		<i>Haemophilus ducreyi</i>
	МИК <sub>90</sub> ≤ 0.01 - 0.1 мкг/мл	
<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Actinomyces species</i>
<i>Bordetella pertussis</i>		<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Mobiluncus species</i>		
	МИК <sub>90</sub> ≤ 0.1 - 2.0 мкг/мл	
<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>		<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>		<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Streptococcus group C, F, G</i>
<i>Helicobacter pylori</i>		<i>Peptococcus species</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Peptostreptococcus species</i>
<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Pasteurella haemolytica</i>		<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Brucella melitensis</i>		<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>		<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Vibrio cholerae</i>		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus aureus*</i>		
	МИК <sub>90</sub> 2.0 - 8.0 мкг/мл	
<i>Escherichia coli</i>		<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>		<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Salmonella typhi</i>		<i>Clostridium difficile</i>
<i>Shigella sonnei</i>		<i>Eubacterium lentum</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>		<i>Aeromonas hydrophilia</i>

\* - Эритромицин - чувствительный штамм

### Фармакокинетика

#### Системное воздействие

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

У здоровых добровольцев при внутривенной инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) среднее значение  $C_{max}$  составляло  $1,14 \pm 0,14$  мкг/мл. Минимальный уровень в сыворотке крови ( $0,18 \pm 0,02$  мкг/мл) отмечался на протяжении 24 часов и значение  $AUC_{24}$  составила  $8,03$  мкг/мл/ч.

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Распределение

В случае приема азитромицина внутрь перорально, значительно более высокие значения азитромицина наблюдались в различных тканях, таких как легкие, конечности, предстательная железа, в которых концентрация азитромицина была в 50 раз выше, чем в плазме. Высокие концентрации азитромицина были зарегистрированы в гинекологических тканях через 96 часов после введения разовой дозы 500 мг азитромицина внутрь.

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

Средний объем распределения составляет около 30 л/кг.

### Выведение

Период полувыведения составляет 2-4 дня из плазмы крови и тканей. Активное вещество метаболизируется путем деметилирования, гидроксирования и гидролизом.

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

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

### Пациенты с нарушениями функции почек

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

### Пациенты с нарушениями функции печени

Не наблюдается изменение фармакокинетики азитромицина у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести.

### Показания к применению

- Зиромин-Реб порошок для приготовления раствора для инфузий показан для лечения внебольничной пневмонии у пациентов, которым требуется начальная внутривенная терапия, в частности для лечения пневмонии, вызванной патогенными агентами, в т. ч. *Legionella pneumophila*.

- Зиромин-Реб назначают пациентам, с аллергией на пенициллин или пациентам, у которых лечение пенициллином неприменимо по другим причинам.

- Зиромин-Реб принимают пациенты для лечения урогенитальных инфекций, таких как эндометрит и сальпингит, вызываемые *Chlamydia trachomatis* или *gonococci* у пациентов, при необходимости начальной внутривенной терапии.

Назначение препарата должно проводиться в соответствии с официальными правилами по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

### Способ применения и дозы

**Внебольничная пневмония:** 500 мг внутривенно один раз в сутки в течение не менее двух дней. После внутривенной терапии азитромицин назначают внутрь по 500 мг один раз в сутки. Общая продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

**Урогенитальные инфекции (такие как эндометрит и сальпингит):** 500 мг азитромицина внутривенно один раз в сутки в течение одного или двух дней. После окончания внутривенного введения, азитромицин назначается перорально один раз в день в дозе 250 мг. Курс лечения - 7 дней от начала внутривенного введения.

Сроки перехода от внутривенного к пероральному способу введения определяются врачом в соответствии с данными клинического обследования пациента.

### Применение у особых групп пациентов

**Пожилые пациенты:** пациентам пожилого возраста назначают ту же дозу, что и взрослым. Среди пожилых пациентов возможны проаритмогенные состояния, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии torsade de pointes.

УТВЕРЖДЕНО  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
Приказ  
Республики Беларусь

**Почечная недостаточность:** у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (СКФ 10-80 мл/мин) нет необходимости изменять дозу. Следует соблюдать осторожность при приеме азитромицина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

**Печеночная недостаточность:** у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью применяется такая же доза, что и у больных с нормальной функцией печени.

Лекарственное средство противопоказано при тяжелой печеночной недостаточности.

**Педиатрия:** безопасность и эффективность применения инъекций Зиромин-Реб у детей не установлены.

**Приготовление раствора для инфузий проводится в 2 этапа:**

**1 этап** – приготовление первичного раствора Зиромина-Реб для инфузий: во флакон, содержащий 500 мг азитромицина, добавляют 4,8 мл стерильной воды для инъекций, тщательно встряхивают до полного растворения порошка. 1 мл полученного раствора содержит 100 мг азитромицина. Восстановленный раствор - прозрачный, бесцветный раствор.

**2 этап** – перед инфузией исходный раствор азитромицина разводят 0,9% раствором натрия хлорида, 5% глюкозой или раствором Рингера для получения инфузионных растворов, содержащих лекарственное средство в концентрациях 1,0 - 2,0 мг/мл. Для этого исходный раствор лекарственного средства добавляют к одному из вышеуказанных растворителей в следующих соотношениях:

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

Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при температуре не выше 25 °С или в течение 7 дней при температуре от 2 °С до 8 °С.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор лекарственного средства необходимо использовать немедленно. Если лекарственное средство не было использовано немедленно после приготовления, за соблюдение срока и условий его хранения после приготовления отвечает медицинский работник.

Перед введением раствор должен подвергаться визуальному контролю. Если восстановленный раствор содержит частицы вещества, то он выбрасывается.

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

Зиромин-Реб в инъекциях не должен назначаться внутривенно струйно или внутримышечно.

Препарат вводится только в виде инфузий!

Препарат принимают в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов с концентрацией 1 мг/мл или в течение 1 часа с концентрацией 2 мг/мл. Следует избегать более высокой концентрации ввиду того, что при клинических испытаниях всех категорий пациентов была отмечена местная реакция при приеме концентрации выше, чем 2 мг/мл.

#### **Побочное действие**

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

При приеме азитромицина внутривенно или перорально для лечения воспалений органов малого таза у взрослых женщин наиболее часто встречались: диарея, тошнота, вагинит, боли в желудке, анорексия, сыпь и зуд. При одновременном приеме азитромицина и метронидазола такие побочные действие как тошнота, боли в желудке, рвота, раздражение в месте введения, гастрит, головокружение и одышка, встречались у большинства пациенток.

Нижеприведенная таблица содержит побочные действия, выявленные во время клинических испытаний и опыта пост-маркетингового наблюдения.

**УТВЕРЖДЕНО**  
по системно-органному классу  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Побочные действия классифицированы по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); неизвестно (на основании имеющихся данных невозможно оценить частоту проявления). В каждой группе частотности побочные действия приведены в порядке от более до менее серьезных.

Система органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Инфекции и инфестации			Кандидоз, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушение дыхания, ринит, кандидоз ротовой полости		Псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны кровяной и лимфатической системы			Лейкопения, нейтропения, эозинофилия		Тромбоцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Ангioneвротический отек, повышенная чувствительность		Анафилактическая реакция
Нарушения метаболизма и питания			Анорексия		
Нарушения со стороны психики			Нервозность, бессонница	Ажитация	Агрессивность, тревожность, делирии, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	Легкое головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия		Обморок, судороги, гипестезия, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросомия, миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			Боль в ушах, головокружение		Нарушение слуха, в т. ч. глухота и/или тиннитус
Нарушения со стороны органа сердца			Пальпитация		Пируэтная тахикардия, аритмия, в т. ч. вентрикулярная тахикардия, синдром удлиненного

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

					QT интервала на ЭКГ
Нарушения со стороны сосудов			Приливы жара		Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Одышка, носовое кровотечение		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Рвота, боли в животе, тошнота	Запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутия живота, сухость во рту, отрыжка (эруктация), афты в полости рта, гиперсекреция слюнных желез		Панкреатит, изменение цвета языка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Печеночная недостаточность, внутрипеченочный холестаз	Острая печеночная недостаточность (что в редких случаях может привести к летальному исходу), фульминантный гепатит, некроз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, повышенное потоотделение	Фотосинтетическая реакция, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Остеоартрит, миалгия, боли в спине, боли в шее		Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Дизурия, боли в почках		Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны ре-			Метроррагия, поражение яичек		

**УТВЕРЖДЕНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

продуктивной системы и молочных желез					
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль в месте введения, воспаление в месте введения	Отеки, астения, слабость, усталость, отечность лица, боли в груди, приливы жара, боль, периферические отеки		
Исследования		Пониженное содержание лимфоцитов, повышенное содержание эозинофилов, пониженное содержание бикарбоната в крови, повышенное содержание базофилов, повышенное содержание моноцитов, повышенное содержание нейтрофилов	Повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ, повышение билирубина в крови, повышение мочевины в крови, повышение креатинина в крови, изменение показателей калия в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышенное уровня хлоридов, повышение уровня глюкозы, повышение уровня тромбоцитов, уменьшение гематокрита, повышение бикарбоната, отклонение уровня натрия		
Травмы, отравления и послеоперационные осложнения			Послеоперационные осложнения		

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Информация о побочных эффектах, которые, возможно, связаны с профилактикой и лечением *Mycobacterium avium complex*, базируется на данных клинических исследований и наблюдений в постмаркетинговый период. Эти нежелательные реакции отличаются по типу или по частоте от тех, о которых сообщалось при применении лекарственных форм пролонгированного действия и лекарственных форм быстрого действия:

Система органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Анорексия	
Нарушения со стороны нервной системы		Легкое головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия	Гипестезия
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Глухота	Нарушения слуха, тиннитус
Нарушения со стороны органа сердца			Пальпитации
Нарушения со стороны желудочно-кишечного	Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм,		

тракта	дискомфорт в области живота, жидкий стул		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, зуд	Синдром Стивенса-Джонсона, реакции фоточувствительности
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость	Астения, слабость

### 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 (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <https://www.rcefh.by>).

### Противопоказания

- гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, или другим компонентам препарата;
- наличие в анамнезе холестатической желтухи / нарушений функции печени, связанных с приемом азитромицина, тяжелые нарушения функции печени;
- совместный прием с лекарственными средствами спорыньи;
- тяжелая печеночная недостаточность.

### Передозировка

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

### Меры предосторожности

Как и в случае с эритромицином и другими макролидами, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, в том числе отеке Квинке и анафилаксии (в редких случаях со смертельным исходом), а также острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП).

Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения. Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи фульминантного гепатита потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности. Причиной также могут быть уже имеющиеся заболевания печени у пациентов или прием других гепатотоксических лекарств. В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии, немедленно провести функциональные пробы печени/анализы. При развитии дисфункции печени остановить прием азитромицина.

У пациентов, получающих производные эрготамина, появление эрготизма спровоцировано одновременным приемом некоторых макролидных антибиотиков. Данные о вероятности взаимодействия спорыньи с азитромицином отсутствуют. Тем не менее, из-за теоретической возможности развития эрготизма, азитромицин и производные спорыньи принимаются раздельно.

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Как и при приеме любых антибиотиков, рекомендуется наблюдение за признаками вторичных заражений микроорганизмами, в т. ч. грибами.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile* сообщалась во всех случаях использования антибактериальных агентов, включая азитромицин, и может варьироваться по степени тяжести от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*.

*C. difficile* вырабатывает токсины А и В, которые вызывают диарею, связанную с *Clostridium difficile*. Штаммы *C. difficile*, вырабатывающие гипертоксины, вызывают повышенный процент заболеваемости и смертности, поскольку они могут быть устойчивы к антимикробной терапии и требовать колэктомии. Все пациенты с антибиотик-ассоциированной диареей должны быть обследованы на наличие диареи, связанной с *Clostridium difficile*. В данном случае необходимо особо внимательно собрать анамнез, поскольку появление диареи, связанной с *Clostridium difficile*, может наступить даже через два месяца после приема антибиотиков.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин) наблюдалось 33% увеличение системного воздействия азитромицина.

Пролонгированная сердечная реполяризация и удлинение интервала QT, ведущие к риску развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии отмечались при лечении с другими макролидами, включая азитромицин. Учитывая факт, что следующие ситуации могут привести к повышенному риску развития вентрикулярной аритмии, в т. ч. пируэтной тахикардии, что может стать причиной остановки сердца, азитромицин следует принимать с осторожностью у пациентов с аритмическими состояниями (в особенности у женщин и лиц пожилого возраста), а также у пациентов с:

- наследственным или документированным синдромом удлиненного QT интервала;
- одновременной терапией другими активными веществами, которые удлиняют QT интервал, такими как: антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин);
- нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмии;
- значительной брадикардией, аритмией сердца или острой сердечной недостаточностью.

Усугубление симптомов миастении гравис и возникновение миастенического синдрома встречаются у пациентов, которые принимали азитромицин.

**Заражение стрептококком:** Пенициллин обычно применяется для лечения фарингита / тонзиллита, вызванного микроорганизмом *Streptococcus pyogenes*, а также в виде профилактического средства при острой ревматической лихорадке. Как правило, азитромицин эффективен против стрептококковой инфекции горла, однако отсутствуют данные, указывающие на его эффективность в борьбе с острой ревматической лихорадкой.

Данное лекарство содержит 4,7 ммоль (108,1 мг) натрия в одной дозе. На это должны обратить особое внимание пациенты с ограниченным потреблением натрия.

Фармакокинетические свойства азитромицина позволяют вводить лекарственное средство один раз в сутки. Не следует применять лекарственное средство более длительный срок, чем указано в инструкции.

#### Педиатрия

Безопасность приема и эффективность внутривенного азитромицина для лечения инфекций у детей не доказаны.

Безопасность приема и эффективность азитромицина при профилактике или лечении инфекций, вызванных *Mycobacterium Avium Complex* у детей, не доказаны.

#### Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что азитромицин проникает через плаценту, но тератогенных эффектов не наблюдалось. Хотя существенного влияния азитромицина на плод в опытах на животных не обнаружено, при беременности лекарственное средство следует применять только в случае обоснованной необходимости.

#### Грудное вскармливание

УТВЕРЖДЕНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Известно, что азитромицин проникает в грудное молоко, клинических исследований, которые бы давали возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводилось. Поэтому азитромицин назначают кормящим грудью матерям в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

#### *Фертильность*

Исследование фертильности проводилось на крысах; частота наступления беременности после введения азитромицина снижалась. Важность этих данных для людей неизвестна.

*Влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* В ходе клинических исследований была отмечена сонливость – редкое побочное действие при внутривенном введении препарата. Возможно развитие и других побочных эффектов, таких как делирии, галлюцинации, головокружение, обмороки, судороги, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Антациды:* в фармакокинетических исследованиях по изучению последствий одновременного приема антацидов с азитромицином не было отмечено влияния на общую биодоступность, хотя пиковая сывороточная концентрация была снижена примерно на 25 %. Пациентам, получающим азитромицин, не следует одновременно принимать антациды.

*Цетиризин:* у здоровых добровольцев, совместное назначение 5-дневного курса азитромицина с цетиризином 20 мг на стационарном этапе не привело к фармакокинетическому взаимодействию, изменений продолжительности интервала QT не наблюдалось.

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

*Дигоксин:* установлено, что некоторые антибиотики группы макролидов приводят к нарушению микробного метаболизма дигоксина в кишечнике у некоторых пациентов. Необходимо иметь в виду возможность увеличения уровней дигоксина у пациентов, получающих сопутствующую терапию азитромицином и дигоксином.

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

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

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

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

*Аторвастатин:* совместное применение аторвастатина (10 мг в день) и азитромицина (500 мг в день) не повлияло на уровень концентрации аторвастатина в плазме крови (по результатам количественного анализа ингибирования ГМГ-КоА редуктазы). Тем не менее, в пострегистрационном периоде отмечались случаи рабдомиолиза у пациентов, принимающих азитромицин со статинами.

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

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

УТВЕРЖДЕНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Кумариновые антикоагулянты для приема внутрь:* по результатам исследования фармакокинетического взаимодействия установлено, что азитромицин не привел к изменению антикоагулирующего действия при приеме однократной дозы варфарина 15 мг здоровыми добровольцами. В ходе периода пострегистрационного наблюдения описаны случаи усиленного антикоагулирующего действия на фоне совместного приема азитромицина и кумариновых антикоагулянтов для приема внутрь. Причинно-следственная связь не установлена; тем не менее, необходимо обратить внимание на частоту мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, получающих одновременно кумариновые антикоагулянты для приема внутрь.

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

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

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

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

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

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

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

*Рифабутин:* совместное применение азитромицина и рифабутина не оказало воздействие на концентрацию этих лекарственных средств в сыворотке крови. Нейтропения наблюдалась у пациентов, получавших сопутствующее лечение азитромицином и рифабутином. Нейтропения была связана с приемом рифабутина, тем не менее, причинно-следственная связь с комбинированным приемом азитромицина не установлена.

*Силденафил:* не установлено действия азитромицина (500 мг в день в течение 3 дней) на значения AUC и  $C_{\max}$  силденафила или его основного циркулирующего метаболита у здоровых добровольцев мужского пола с показателями без отклонений от нормы.

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

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

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

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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

ЛП-№007660-РГ-ВУ

**Условия хранения и срок годности**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при температуре не выше 25 °С или в течение 7 дней при температуре от 2 °С до 8 °С.

3 года от даты производства. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту врача.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 2

**Упаковка**

Лекарственное средство во флаконе из бесцветного стекла, укупоренном пробкой из бромбутил-каучука и обкатанном колпачком «флип-офф».

1 флакон с лекарственным средством вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

**Информация о производителе**

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.

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь