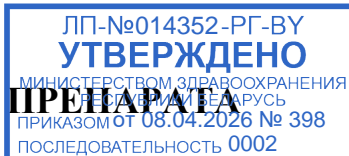


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитромицин-Белмед, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азитромицин (в виде азитромицина дигидрата).

Каждая таблетка содержит 125 мг азитромицин (в виде азитромицина дигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: индигокармин алюминиевый лак E132.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, круглые, двояковыпуклые.

На поперечном разломе таблетки видно ядро белого или почти белого цвета.

На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, которые вызваны чувствительными к препарату микроорганизмами (см. раздел 5.1):

- инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, внебольничная бактериальная пневмония, в том числе пневмония, вызванная атипичными возбудителями);
- инфекции среднего уха (острый средний отит);
- инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая кольцевидная эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго, вторичная пиодермия;
- заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дети с массой тела менее 45 кг

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, остром среднем отите, инфекциях кожи и мягких тканей (за исключением мигрирующей кольцевидной эритемы) 10 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 3 дней (курсовая доза 30 мг/кг).

Установлено, что азитромицин эффективен для лечения стрептококкового фарингита у детей в однократной дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг в течение трех дней. Тем не менее, препаратом выбора для лечения фарингита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, и профилактики ревматизма, возникающего как вторичное заболевание, обычно является пенициллин.

При мигрирующей кольцевидной эритеме азитромицин применяют по следующей схеме: один раз в сутки в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг массы тела в первый день, затем по 10 мг/кг массы тела со второго по пятый день.

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, доза препарата составляет 20 мг/кг массы тела в день в комбинации с антисекреторными препаратами и другими лекарственными препаратами по назначению врача.

Дети с массой тела 45 кг и более (≥ 45 кг)

Для детей с массой тела 45 кг и более рекомендуются дозы как для взрослых пациентов (см. общую характеристику лекарственного препарата Азитромицин-Белмед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В пожилом возрасте используется такая же доза, как и у взрослых. Поскольку пациенты пожилого возраста могут быть пациентами с проаритмическими состояниями, рекомендуется соблюдать особую осторожность в отношении риска развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (СКФ 10-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. При приеме азитромицина пациентами с тяжелыми нарушениями почечной функции (СКФ <10 мл/мин) следует соблюдать осторожность (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Прием препарата у такой категории пациентов не изучено.

Способ применения

Азитромицин-Белмед, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимаются один раз в сутки, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

Для детей с массой тела менее 45 кг, которые испытывают трудности при глотании таблеток, рекомендуется использовать другие, более подходящие лекарственные формы препарата, например, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидным и кетолидным антибиотикам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Как и при приеме эритромицина и других макролидов, были получены сообщения о развитии редких тяжелых аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (редко со смертельным исходом). Прием азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Нарушения функции печени

Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, препарат следует принимать с осторожностью у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. При лечении азитромицином были зарегистрированы случаи молниеносного гепатита, который может привести к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут иметь ранее существовавшие заболевания печени или могут принимать другие гепатотоксические препараты.

Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии. При наличии признаков нарушения функции печени, прием азитромицина следует прекратить.

Эрготамин

У пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов ускорился эрготизм. Данные о возможности взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицином отсутствуют. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно.

Вторичная инфекция

Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется мониторинг признаков вторичных инфекций нечувствительных микроорганизмов, включая грибки.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

Диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьироваться от легкой диареи до фатального колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*. *Clostridium difficile* продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Гипертоксин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* приводят к увеличению заболеваемости и смертности, поскольку такие инфекции могут не поддаваться лечению антибиотиками и могут потребовать колэктомии. Диарею, связанную с *Clostridium difficile*, следует подозревать у всех пациентов, у которых развилась диарея после антибактериальной терапии. Требуется тщательный сбор анамнеза, поскольку имелись сообщения, что диарея, связанная с *Clostridium difficile*, возникала в течение двух месяцев после приема антибактериальных препаратов.

Нарушение функции почек

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

Удлинение интервала QT

Сообщалось о пролонгированной реполяризации сердца и удлиненном интервале QT, которые влекут за собой риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа

«пируэт» при лечении другими макролидами, включая азитромицин, (см. раздел 4.8). Поскольку существует повышенный риск развития желудочковой (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»), которая может привести к остановке сердца, азитромицин следует принимать с осторожностью у пациентов (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста) с существующими проаритмическими состояниями, такими как:

- наследственный или приобретенный удлиненный QT-интервал;
- одновременная терапия другими лекарственными препаратами, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, такими как антиаритмические препараты класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол); цизаприд и терфенадин; антипсихотические препараты, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолы, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;
- нарушения электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмии;
- клинически значимая брадикардия, сердечная аритмия или тяжелая сердечная недостаточность.

Миастения гравис

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

Стрептококковые инфекции

Обычно, для лечения фарингита/тонзиллита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, и для профилактики острой ревматической лихорадки, пенициллин является препаратом выбора. Азитромицин, как правило, эффективен в лечении острого фарингита, но нет данных об эффективности в профилактике острой ревматической лихорадки.

Вспомогательные вещества

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

В состав препарата входит азокраситель индигокармин алюминиевый лак E132, который может вызвать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антациды

Антацидные препараты не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают максимальную концентрацию в крови на 25%, поэтому препарат следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема этих препаратов и еды.

Цетиризин

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

Диданозин (дидеоксинозин)

Одновременное применение азитромицина в дозе 1200 мг и диданозина в дозе 400 мг в день у 6 ВИЧ-позитивных пациентов не повлияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина)

Следует учитывать, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, повышает уровень субстратов Р-гликопротеина в сыворотке крови. Следовательно, в случае одновременного применения азитромицина и субстрата Р-гликопротеина, такого как дигоксин, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови. Во время лечения азитромицином и после прекращения его применения необходим клинический контроль и, по возможности, контроль уровня дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Азитромицин при однократном приеме в дозе в 1000 мг и многократном приеме в дозах 1200 мг или 600 мг не оказывал влияния на фармакокинетику зидовудина, в том числе выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита.

Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этих результатов неясно, но они могут быть полезны для пациентов.

Производные эрготамина

Учитывая теоретическую возможность проявления эрготизма, не рекомендуется применять азитромицин вместе с производными эрготамина (см. раздел 4.4).

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома Р450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отличие от эритромицина и других макролидов. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома Р450.

Были проведены исследования фармакокинетических взаимодействий между азитромицином и следующими препаратами, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

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 основании анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы).

Тем не менее, в постмаркетинговом периоде случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, принимающих азитромицин и статины.

Карбамазепин

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

Циметидин

В фармакокинетических исследованиях влияния однократного применения циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.

Пероральные антикоагулянты кумарина

В исследовании фармакокинетического взаимодействия, азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при однократном приеме в дозе 15 мг у здоровых добровольцев. В пострегистрационный период наблюдали усиление антикоагулянтного эффекта производных кумарина при совместном применении с азитромицином. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать необходимость частого контроля протромбинового времени, когда азитромицин применяется у пациентов, принимающих антикоагулянты кумарина.

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение C_{max} и 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.

Эфавиренц

Одновременное применение однократной дозы азитромицина 600 мг и эфавиренца в дозе 400 мг в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

Флуконазол

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не изменяет 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 дней).

Метилпреднизолон

При фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев азитромицин не оказывал 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 (750 мг три раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина в равновесном состоянии. Не было выявлено никаких клинически значимых нежелательных реакций. Нет необходимости корректировать дозу.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина у пациентов наблюдалась нейтропения. Нейтропения связана с применением рифабутина, причинно-следственная связь при приеме в сочетании с азитромицином не установлена (см. раздел 4.8).

Силденафил

При применении у здоровых добровольцев не было получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и C_{max} силденафила или его основного метаболита в крови.

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.

Теофиллин

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином у здоровых добровольцев.

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

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг/800 мг) в течение 7 дней и 1200 мг азитромицина на 7-й день не оказывало существенного влияния на пиковые концентрации и экскрецию триметоприма/сульфаметоксазола с мочой. Концентрации азитромицина в сыворотке были такими же, как и в других исследованиях.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности.

Тщательно оцените баланс пользы и риска перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин. Аналогичное тщательное рассмотрение баланса пользы и риска следует также проводить перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим хлорохин, из-за возможности аналогичного риска с хлорохином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и контролируемых исследований препарата у беременных женщин не проводилось. Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что азитромицин проходит через плаценту, но тератогенных эффектов не вызывает.

Азитромицин следует принимать во время беременности только, если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Установлено, что азитромицин выделяется с грудным молоком, однако адекватных и строго контролируемых клинических исследований у кормящих женщин не проводилось. Следует прекратить кормление на период приема азитромицина.

Фертильность

В исследованиях фертильности на крысах наблюдалось снижение частоты беременности после приема азитромицина. Значимость этих результатов для человека не известна.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Возможно развитие таких нежелательных реакций, как делирий, галлюцинации, головокружение, сонливость, обмороки, судороги, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, представлены по системно-органному классам и частоте проявления.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции перечислены в порядке убывания тяжести.

Нежелательные реакции, которые возможно или вероятно связаны с азитромицином, выявленные в ходе клинических исследований или постмаркетингового наблюдения, следующие:

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	кандидоз, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, бактериальные инфекции, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит, кандидоз полости рта	нечасто
	псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения, нейтропения, эозинофилия	нечасто
	тромбоцитопения, гемолитическая анемия	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, гиперчувствительность	нечасто
	анафилактическая реакция (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения метаболизма	анорексия	нечасто

и питания		
Психические нарушения	невроз, бессонница	нередко
	возбуждение	редко
	агрессивность, тревожность, галлюцинации, делирий	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто
	головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия	нередко
	обмороки, судороги, гипестезия, психомоторная гиперактивность, anosmia, агевзия, паросомния, миастения (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	нередко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нарушения слуха, вертиго	нередко
	нарушения слуха, включая глухоту и/или шум в ушах	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	нередко
	<i>torsade de pointes</i> (см. раздел 4.4), аритмия (см. раздел 4.4), включая желудочковую тахикардию, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	приливы	нередко
	гипотензия	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	диспноэ, носовое кровотечение	нередко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея	очень часто
	рвота, боль в животе, тошнота	часто
	запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость во рту, отрыжка, язвы во рту, гиперсекреция слюнных желез	нередко
	панкреатит, изменение цвета языка	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нарушение функции печени, холестатическая желтуха	редко
	печеночная недостаточность (редко с летальным исходом) (см. раздел 4.4), фульминантный гепатит, некроз печени	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз	нередко
	реакции фоточувствительности, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)	редко
	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный	частота неизвестна

	некролиз, мультиформная эритема, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее	нечасто
	артралгия	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	дизурия, боль в области почек	нечасто
	острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	метроррагии, нарушение функции яичек	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	отек, астения, недомогание, повышенная утомляемость, отек лица, боль в груди, лихорадка, боль, периферический отек	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	снижение количества лимфоцитов, увеличение количества эозинофилов, снижение количества бикарбоната в крови, увеличение количества базофилов, увеличение количества моноцитов, увеличение количества нейтрофилов	часто
	повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, концентрации билирубина, мочевины, креатинина в крови, изменение количества калия, натрия в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, хлоридов, глюкозы, тромбоцитов, понижение значения гематокрита, повышение концентрации бикарбоната	нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	послеоперационные осложнения	нечасто

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

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

В случае передозировки, при необходимости, врачом назначается активированный уголь и общее симптоматическое лечение, а также меры по поддержанию жизненно важных функций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Макролиды.

Код АТХ: J01FA10.

Механизм действия

Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азалиды. Молекула конструирована добавлением атома азота к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое название азитромицина: 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А.

Молекулярный вес составляет 749,0.

Механизм действия азитромицина заключается в связывании с 50S - субъединицей рибосомы, что препятствует синтезу бактерицидных белков и транслокации пептидов.

Механизм резистентности

Резистентность к азитромицину может быть естественной или приобретенной. Существует три основных механизма резистентности у бактерий: изменения таргет-стороны, изменения транспорта антибиотика и модификация антибиотика.

Полная перекрестная резистентность существует у следующих микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитический стрептококк группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, остальным макролидам и линкозамидам.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, анаэробов, внутриклеточных и клинически атипичных патогенов:

Пороговые значения

Пороговые значения показателя чувствительности к азитромицину (МИК – минимальная ингибирующая концентрация) для типичных бактериальных патогенов, опубликованные EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам), следующие (см. www.eucast.org):

Микроорганизмы	МИК, мг/л	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus A,B,C,G	≤0.25	>0.5
S.pneumoniae	≤0.25	>0.5
H.influenzae	≤0.12	>4
M.catarrhalis	≤0.5	>0.5
N.gonorrhoeae	≤0.25	>0.5

Чувствительность

Частота появления приобретенной резистентности может отличаться для отдельных видов микроорганизмов как географически, так и со временем, и локальная информация о резистентности была бы очень желательна, особенно при лечении тяжелых форм инфекции. По мере необходимости, следует обратиться за рекомендациями к специалисту, если местная распространенность резистентности такова, что полезность препарата относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна.

Антимикробный спектр азитромицина

Обычно чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный);

Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительный),

Streptococcus pyogenes (группа А)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Haemophilis influenzae,

Haemophilis parainfluenzae,

Legionella pneumophila,

Moraxella catarrhalis,

Pasteurela multocida;

Анаэробные микроорганизмы

Clostridium perfringens,

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyriomonas spp.

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Streptococcus pneumoniae (обладают промежуточной чувствительностью и устойчивостью к пенициллину)

Естественно, резистентные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis;

Staphylococcus MRSA, MRSE*

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides fragilis группа

*метицилинрезистентные стафилококки имеют высокую частоту появления приобретенной резистентности к макролидам и здесь указаны, потому что они редко чувствительны к азитромицину.

Согласно результатам оценки проведенных исследований 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 приема внутрь составляет около 37%. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после приема препарата через 2-3 часа.

Распределение

Азитромицин быстро переходит из сыворотки в ткани и органы, где достигается концентрация в 50 раз больше, чем в сыворотке, что говорит о том, что азитромицин связывается с тканями.

Связывание с белками в сыворотке варьируется в зависимости от концентрации в плазме и находится в пределах 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл сыворотки.

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

Элиминация

Окончательное время полувыведения азитромицина из сыворотки соответствует времени полувыведения азитромицина из тканей и составляет 2-4 дня. Около 12% введенного внутривенно азитромицина выделяется неизменным в мочу в течение 3 дней. Особенно большие концентрации неизменного азитромицина выделяется через желчь. В желчи обнаружено 10 метаболитов, получившихся в результате N- и O-деметилирования, гидроксирования дезозамина и агликонового кольца, а также расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение ВЭЖХ и микробиологического метода 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с выраженным нарушением функции почек (СКФ < 10 мл/мин) отмечалось повышение C_{\max} и AUC₀₋₁₂₀ на 61 % и 33 % соответственно при приеме азитромицина в дозе 1 г. При легком и умеренном нарушении функции почек (СКФ от 10 мл/мин до 80 мл/мин) C_{\max} и AUC₀₋₁₂₀ были повышены на 5,1% и 4,2% соответственно.

Печеночная недостаточность

Исследований, связанных с терапией пациентов с нарушением функции печени азитромицином, не проводилось.

Пациенты пожилого возраста

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

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 режима 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

В исследованиях на животных при приеме в дозах, в 40 раз превышающих рекомендуемые терапевтические, азитромицин вызывал фосфолипидоз, который, однако, не сопровождался токсическими проявлениями со стороны органов и систем. Доказательства возможной взаимосвязи между этими данными и терапевтическими дозами азитромицина, рекомендуемыми для назначения пациентам, отсутствуют.

Канцерогенность

Канцерогенность азитромицина не исследовалась, учитывая короткий срок его приема при лечении человека и отсутствия признаков канцерогенного потенциала.

Мутагенность

Азитромицин не проявлял мутагенного потенциала в стандартных тестах *in vitro* и *in vivo*.

Репродуктивная токсичность

Эмбриотоксичность исследовалась у мышей и крыс. Тератогенных эффектов азитромицина отмечено не было. У беременных крыс, получавших азитромицин в дозах 100 и 200 мг/кг в сутки, наблюдалось снижение прибавки массы тела и небольшая задержка оссификации у плода. При дозе ≥ 50 мг/кг у потомства крыс наблюдалось замедление физического развития.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кукурузный крахмал;

крахмал прежелатинизированный кукурузный;

целлюлоза микрокристаллическая;

магния стеарат;

гипромеллоза;

натрия лаурилсульфат;

кальция гидрофосфат дигидрат;

Опадрай голубой 13A205002.

Состав пленочной оболочки Опадрай голубой 13A205002:

гипромеллоза;

тальк;

титана диоксид;

полисорбат 80;

индигокармин алюминиевый лак Е 132.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну контурную упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

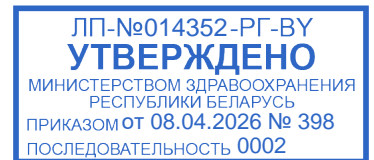
6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь



РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

09/2025.

Общая характеристика лекарственного препарата Азитромицин-Белмед, 125 мг, таблетки, доступна на официальном сайте уполномоченного органа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитромицин-Белмед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азитромицин (в виде азитромицина дигидрата).

Каждая таблетка содержит 500 мг азитромицин (в виде азитромицина дигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: индигокармин алюминиевый лак E132.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

На поперечном разломе таблетки видно ядро белого или почти белого цвета.

На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами (см. раздел 5.1):

- инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, внебольничная бактериальная пневмония, в том числе пневмония, вызванная атипичными возбудителями);
- инфекции среднего уха (острый средний отит);
- инфекции кожи и мягких тканей: обыкновенные угри средней степени тяжести, мигрирующая кольцевидная эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго, вторичная пиодермия;
- инфекции, передающиеся половым путем, вызванные *Chlamydia trachomatis* (неосложненный уретрит, цервицит);
- заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, остром среднем отите, инфекциях кожи и мягких тканей (за исключением мигрирующей кольцевидной эритемы): 500 мг один раз в сутки в течение 3 дней; суммарная доза составляет 1500 мг.

При неосложненных формах *acne vulgaris*: курсовая доза составляет 6 г. Первые 3 дня назначают по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день, в последующие 9 недель - по 1 таблетке 500 мг 1 раз в неделю, причем во вторую неделю таблетку принимают через 7 дней после предшествующего приема.

При мигрирующей кольцевидной эритеме: общая доза азитромицина составляет 3 г, которую следует назначать по следующей схеме: 1 г (2 таблетки по 500 мг однократно) в первый день и по 500 мг один раз в сутки со второго по пятый день.

При инфекциях, передаваемых половым путем:

Неосложненный уретрит/цервицит - 1 г однократно.

Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*: 1 г (2 таблетки по 500 мг) ежедневно, в комбинации с антисекреторными препаратами и другими лекарственными препаратами, по назначению врача.

Особые группы пациентов

Дети с массой тела менее 45 кг

Азитромицин-Белмед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не подходит для лечения детей с массой тела менее 45 кг.

Пациенты пожилого возраста

В пожилом возрасте используется такая же доза, как и у взрослых. Поскольку пациенты пожилого возраста могут быть пациентами с проаритмическими состояниями, рекомендуется соблюдать особую осторожность в отношении риска развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (СКФ 10-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. При приеме азитромицина пациентами с тяжелыми нарушениями почечной функции (СКФ <10 мл/мин) следует соблюдать осторожность (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Прием препарата у такой категории пациентов не изучен.

Способ применения

Азитромицин-Белмед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимают один раз в сутки, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидным и кетолидным антибиотикам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Как и при приеме эритромицина и других макролидов, были получены сообщения о развитии редких тяжелых аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (редко со смертельным исходом). Прием азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Нарушения функции печени

Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, препарат следует принимать с осторожностью у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. При лечении азитромицином были зарегистрированы случаи молниеносного гепатита, который может привести к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут иметь ранее существовавшие заболевания печени или могут принимать другие гепатотоксические препараты.

Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии. При наличии признаков нарушения функции печени, прием азитромицина следует прекратить.

Эрготамина

У пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов ускорился эрготизм. Данные о возможности взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицином отсутствуют. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно.

Вторичная инфекция

Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется мониторинг признаков вторичных инфекций нечувствительных микроорганизмов, включая грибки.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

Диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьироваться от легкой диареи до фатального колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*. *Clostridium difficile* продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Гипертоксин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* приводят к увеличению заболеваемости и смертности, поскольку такие инфекции могут не поддаваться лечению антибиотиками и могут потребовать колэктомии. Диарею, связанную с *Clostridium difficile*, следует подозревать у всех пациентов, у которых развилась диарея после антибактериальной терапии. Требуется тщательный сбор анамнеза, поскольку имелись сообщения, что диарея, связанная с *Clostridium difficile*, возникала в течение двух месяцев после приема антибактериальных препаратов.

Нарушение функции почек

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

Удлинение интервала QT

Сообщалось о пролонгированной реполяризации сердца и удлинении интервала QT, которые влекут за собой риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» при лечении другими макролидами, включая азитромицин, (см. раздел 4.8). Поскольку существует повышенный риск развития желудочковой аритмии (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»), которая может привести к остановке сердца, азитромицин следует принимать с осторожностью у пациентов (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста) с существующими проаритмическими состояниями, такими как:

- наследственный или приобретенный удлиненный QT-интервал;
- одновременная терапия другими лекарственными препаратами, которые, как известно, удлиняют QT-интервал, такими как антиаритмические препараты класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол); цизаприд и терфенадин; антипсихотические препараты, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолы, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;
- нарушения электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии и гипوماгнемии;
- клинически значимая брадикардия, сердечная аритмия или тяжелая сердечная недостаточность.

Миастения гравис

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

Стрептококковые инфекции

Обычно, для лечения фарингита/тонзиллита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, и для профилактики острой ревматической лихорадки, пенициллин является препаратом выбора. Азитромицин, как правило, эффективен в лечении острого фарингита, но нет данных об эффективности в профилактике острой ревматической лихорадки.

Вспомогательные вещества

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

В состав препарата входит азокраситель индигокармин алюминиевый лак E132, который может вызвать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антациды

Антацидные препараты не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают максимальную концентрацию в крови на 25%, поэтому препарат следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема этих препаратов и еды.

Цетиризин

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

Диданозин (дидеоксинозин)

Одновременное применение азитромицина в дозе 1200 мг и диданозина в дозе 400 мг в день у 6 ВИЧ-позитивных пациентов не повлияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина)

Следует учитывать, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, повышает уровень субстратов Р-гликопротеина в сыворотке крови. Следовательно, в случае одновременного применения азитромицина и субстрата Р-гликопротеина, такого как дигоксин, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови. Во время лечения азитромицином и после прекращения его применения необходим клинический контроль и, по возможности, контроль уровня дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Азитромицин при однократном приеме в дозе в 1000 мг и многократном приеме в дозах 1200 мг или 600 мг не оказывал влияния на фармакокинетику зидовудина, в том числе выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита.

Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этих результатов неясно, но они могут быть полезны для пациентов.

Производные эрготамина

Учитывая теоретическую возможность проявления эрготизма, не рекомендуется применять азитромицин вместе с производными эрготамина (см. раздел 4.4).

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома Р450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отличие от эритромицина и других макролидов. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома Р450.

Были проведены исследования фармакокинетических взаимодействий между азитромицином и следующими препаратами, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

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 основании анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы).

Тем не менее, в постмаркетинговом периоде случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, принимающих азитромицин и статины.

Карбамазепин

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

Циметидин

В фармакокинетических исследованиях влияния однократного применения циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.

Пероральные антикоагулянты кумарина

В исследовании фармакокинетического взаимодействия, азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при однократном приеме в дозе 15 мг у здоровых добровольцев. В пострегистрационный период наблюдали усиление антикоагулянтного эффекта производных кумарина при совместном применении с азитромицином. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать необходимость частого контроля протромбинового времени, когда азитромицин применяется у пациентов, принимающих антикоагулянты кумарина.

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение C_{max} и 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.

Эфавиренц

Одновременное применение однократной дозы азитромицина 600 мг и эфавиренца в дозе 400 мг в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

Флуконазол

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не изменяет 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 дней).

Метилпреднизолон

При фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев азитромицин не оказывал 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 (750 мг три раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина в равновесном состоянии. Не было

выявлено никаких клинически значимых нежелательных реакций. Нет необходимости корректировать дозу.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина у пациентов наблюдалась нейтропения. Нейтропения связана с применением рифабутина, причинно-следственная связь при приеме в сочетании с азитромицином не установлена (см. раздел 4.8).

Силденафил

При применении у здоровых добровольцев не было получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и C_{max} силденафила или его основного метаболита в крови.

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.

Теофиллин

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином у здоровых добровольцев.

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

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг/800 мг) в течение 7 дней и 1200 мг азитромицина на 7-й день не оказывало существенного влияния на пиковые концентрации и экскрецию триметоприма/сульфаметоксазола с мочой. Концентрации азитромицина в сыворотке были такими же, как и в других исследованиях.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности.

Тщательно оцените баланс пользы и риска перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин. Аналогичное тщательное рассмотрение баланса пользы и риска следует также проводить перед назначением азитромицина любым пациентам, принимающим хлорохин, из-за возможности аналогичного риска с хлорохином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и контролируемых исследований препарата у беременных женщин не проводилось. Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что азитромицин проходит через плаценту, но тератогенных эффектов отмечено не было.

Азитромицин следует принимать во время беременности только, если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Установлено, что азитромицин выделяется с грудным молоком, однако адекватных и строго контролируемых клинических исследований у кормящих женщин, направленных на характеристику фармакокинетики экскреции азитромицина с грудным молоком, не проводилось. Следует прекратить кормление на период приема азитромицина.

Фертильность

В исследованиях фертильности на крысах наблюдалось снижение частоты беременности после приема азитромицина. Значимость этих результатов для человека не известна.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Возможно развитие таких нежелательных реакций, как делирий, галлюцинации, головокружение, сонливость, обмороки, судороги, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, представлены по системно-органным классам и частоте проявления.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции перечислены в порядке убывания тяжести.

Нежелательные реакции, которые возможно или вероятно связаны с азитромицином, выявленные в ходе клинических исследований или постмаркетингового наблюдения, следующие:

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	кандидоз, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, бактериальные инфекции, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит, кандидоз полости рта	нечасто
	псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения, нейтропения, эозинофилия	нечасто
	тромбоцитопения, гемолитическая анемия	частота неизвестна

Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, гиперчувствительность	нечасто
	анафилактическая реакция (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	анорексия	нечасто
Психические нарушения	невроз, бессонница	нечасто
	возбуждение	редко
	агрессивность, тревожность, галлюцинации, делирий	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто
	головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия	нечасто
	обмороки, судороги, гипестезия, психомоторная гиперактивность, anosmia, агевзия, паросомния, миастения (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нарушения слуха, вертиго	нечасто
	нарушения слуха, включая глухоту и/или шум в ушах	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	нечасто
	<i>torsade de pointes</i> (см. раздел 4.4), аритмия (см. раздел 4.4), включая желудочковую тахикардию, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	приливы	нечасто
	гипотензия	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	диспноэ, носовое кровотечение	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея	очень часто
	рвота, боль в животе, тошнота	часто
	запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость во рту, отрыжка, язвы во рту, гиперсекреция слюнных желез	нечасто

	панкреатит, изменение цвета языка	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нарушение функции печени, холестатическая желтуха	редко
	печеночная недостаточность (редко с летальным исходом) (см. раздел 4.4), фульминантный гепатит, некроз печени	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз	нечасто
	реакции фоточувствительности, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)	редко
	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее	нечасто
	артралгия	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	дизурия, боль в области почек	нечасто
	острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	метроррагии, нарушение функции яичек	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	отек, астения, недомогание, повышенная утомляемость, отек лица, боль в груди, лихорадка, боль, периферический отек	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	снижение количества лимфоцитов, увеличение количества эозинофилов, снижение количества бикарбоната в крови, увеличение количества базофилов, увеличение количества моноцитов, увеличение количества нейтрофилов	часто
	повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, концентрации билирубина, мочевины, креатинина в крови, изменение количества калия, натрия в крови, повышение активности	нечасто

	щелочной фосфатазы, хлоридов, глюкозы, тромбоцитов, понижение значения гематокрита, повышение концентрации бикарбоната	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	послеоперационные осложнения	нечасто

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

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

В случае передозировки, при необходимости, врачом назначается активированный уголь и общее симптоматическое лечение, а также меры по поддержанию жизненно важных функций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Макролиды.

Код АТХ: J01FA10.

Механизм действия

Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азалиды. Молекула конструирована добавлением атома кислорода к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое название азитромицина: 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А.

Молекулярный вес составляет 749,0.

Механизм действия азитромицина заключается в связывании с 50S субъединицей рибосомы, что препятствует синтезу бактерицидных белков и транслокации пептидов.

Механизм резистентности

Резистентность к азитромицину может быть естественной или приобретенной. Существует три основных механизма резистентности у бактерий: изменения таргет-стороны, изменения транспорта антибиотика и модификация антибиотика.

Полная перекрестная резистентность существует у следующих микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитический стрептококк группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, остальным макролидам и линкозамидам.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, анаэробов, внутриклеточных и клинически атипичных патогенов:

Пороговые значения

Пороговые значения показателя чувствительности к азитромицину (МИК-минимальная ингибирующая концентрация) для типичных бактериальных патогенов, опубликованные EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам), следующие (см. www.eucast.org):

Микроорганизмы	МИК, мг/л	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus A,B,C,G	≤0.25	>0.5
S.pneumoniae	≤0.25	>0.5
H.influenzae	≤0.12	>4
M.catarrhalis	≤0.5	>0.5
N.gonorrhoeae	≤0.25	>0.5

Чувствительность

Частота появления приобретенной резистентности может отличаться для отдельных видов микроорганизмов как географически, так и со временем, и локальная информация о резистентности была бы очень желательна, особенно при лечении тяжелых форм инфекции. По мере необходимости, следует обратиться за рекомендациями к специалисту, если местная распространенность резистентности такова, что полезность препарата относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна.

Антимикробный спектр азитромицина

Обычно чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный);

Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительный),

Streptococcus pyogenes (группа А)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Haemophilis influenzae,

Haemophilis parainfluenzae,

Legionella pneumophila,

Moraxella catarrhalis,

Pasteurela multocida;

Анаэробные микроорганизмы

Clostridium perfringens,

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyriomonas spp.

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Streptococcus pneumoniae (обладают промежуточной чувствительностью и устойчивостью к пенициллину)

Естественно, резистентные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis;

Staphylococcus MRSA, MRSE*

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroidis fragilis группа

*метицилинрезистентные стафилококки имеют высокую частоту появления приобретенной резистентности к макролидам и здесь указаны, потому что они редко чувствительны к азитромицину.

Согласно результатам оценки проведенных исследований 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 приема внутрь составляет около 37%. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после приема препарата через 2-3 часа.

Распределение

Азитромицин быстро переходит из сыворотки в ткани и органы, где достигается концентрация в 50 раз больше, чем в сыворотке, что говорит о том, что азитромицин связывается с тканями.

Связывание с белками в сыворотке варьируется в зависимости от концентрации в плазме и находится в пределах 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл сыворотки.

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

Элиминация

Окончательное время полувыведения азитромицина из сыворотки соответствует времени полувыведения азитромицина из тканей и составляет 2-4 дня. Около 12% введенного внутривенно азитромицина выделяется неизменным в мочу в течение 3 дней. Особенно большие концентрации неизменного азитромицина выделяется через желчь. В желчи обнаружено 10 метаболитов, получившихся в результате N- и O-деметилирования, гидроксирования дезозамина и агликонового кольца, а также расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение ВЭЖХ и микробиологического метода 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с выраженным нарушением функции почек (СКФ < 10 мл/мин) отмечалось повышение C_{max} и AUC₀₋₁₂₀ на 61 % и 33 % соответственно при приеме азитромицина в дозе 1 г. При легком и умеренном нарушении функции почек (СКФ от 10 мл/мин до 80 мл/мин) C_{max} и AUC₀₋₁₂₀ были повышены на 5,1% и 4,2% соответственно.

Печеночная недостаточность

Исследований, связанных с терапией пациентов с нарушением функции печени азитромицином, не проводилось.

Пациенты пожилого возраста

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

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 режима 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

В исследованиях на животных при приеме в дозах, в 40 раз превышающих рекомендуемые терапевтические, азитромицин вызывал фосфолипидоз, который, однако, не сопровождался токсическими проявлениями со стороны органов и систем. Доказательства возможной взаимосвязи между этими данными и терапевтическими дозами азитромицина, рекомендуемыми для назначения пациентам, отсутствуют.

Канцерогенность

Канцерогенность азитромицина не исследовалась, учитывая короткий срок его приема при лечении человека и отсутствия признаков канцерогенного потенциала.

Мутагенность

Азитромицин не проявлял мутагенного потенциала в стандартных тестах *in vitro* и *in vivo*.

Репродуктивная токсичность

Эмбриотоксичность исследовалась у мышей и крыс. Тератогенных эффектов азитромицина отмечено не было. У беременных крыс, получавших азитромицин в дозах 100 и 200 мг/кг в сутки, наблюдалось снижение прибавки массы тела и небольшая задержка оссификации у плода. При дозе ≥ 50 мг/кг у потомства крыс наблюдалось замедление физического развития.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кукурузный крахмал;
крахмал прежелатинизированный кукурузный;
целлюлоза микрокристаллическая;
магния стеарат;
гипромеллоза;
натрия лаурилсульфат;
кальция гидрофосфат дигидрат;
Опадрай голубой 13A205002.

Состав пленочной оболочки Опадрай голубой 13A205002

гипромеллоза;
тальк;
титана диоксид;
полисорбат 80;
индигокармин алюминиевый лак Е 132.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 таблетки в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну или две контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

09/2025.

Общая характеристика лекарственного препарата Азитромицин-Белмед, 500 мг, таблетки доступна на официальном сайте уполномоченного органа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>.