

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитромицин-Белмед, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 флакон содержит действующее вещество азитромицин (в виде азитромицина дигидрата) – 500 мг.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Азитромицин-Белмед, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, показан к применению у взрослых для лечения пациентов с инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, при состояниях, перечисленных ниже:

– внебольничная пневмония, вызванная *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae* у пациентов, которым требуется начальная внутривенная терапия;

– инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Mycoplasma hominis* у пациентов, которым требуется начальная внутривенная терапия.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Внебольничная пневмония

Рекомендуемая доза азитромицина для лечения взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной чувствительными микроорганизмами, составляет 500 мг внутривенно один раз в сутки в течение не менее двух дней.

Внутривенное введение затем должно быть заменено на пероральный прием азитромицина по 500 мг один раз в сутки до завершения курса лечения общей продолжительностью 7 дней.

Сроки перехода на пероральный прием азитромицина устанавливаются по усмотрению врача и в соответствии с клиническим ответом.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза

Рекомендуемая доза азитромицина для лечения взрослых пациентов составляет 500 мг внутривенно один раз в сутки в течение одного или двух дней.

Внутривенное введение затем должно быть заменено на пероральный прием азитромицина по 250 мг один раз в сутки до завершения курса лечения общей продолжительностью 7 дней.

Сроки перехода на пероральный прием азитромицина устанавливаются по усмотрению врача и в соответствии с клиническим ответом.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

У пациентов пожилого возраста возможны проаритмогенные состояния, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (СКФ 10-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении азитромицина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Нарушение функции печени

Пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Лекарственный препарат следует применять с осторожностью при тяжелых нарушениях функции печени (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность инфузионного применения азитромицина у детей не установлены.

Способ применения

Азитромицин-Белмед, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, следует вводить только в виде внутривенной инфузии после разведения. Препарат не следует вводить в виде внутривенной болюсной или внутримышечной инъекции.

Раствор для инфузий готовят согласно указаниям, приведенным в разделе 6.6.

Готовый раствор лекарственного препарата вводят в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов при концентрации 1,0 мг/мл или в течение 1 часа при концентрации 2,0 мг/мл.

Следует избегать более высоких концентраций, поскольку в исследованиях у всех категорий пациентов была отмечена местная реакция при введении в концентрациях, превышающих 2,0 мг/мл.

Продолжительность инфузии азитромицина должна быть не менее 60 минут.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидным и кетолидным антибиотикам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с лекарственными препаратами спорыньи (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Как и при применении эритромицина и других макролидов, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в редких случаях со смертельным исходом), лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (редко с летальным исходом). Применение азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Гепатотоксичность

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми заболеваниями печени. Сообщались о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). Причиной также могут быть уже имеющиеся заболевания печени у пациентов или прием других гепатотоксических лекарственных препаратов.

Следует немедленно провести функциональные пробы печени в случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночная энцефалопатия. При развитии дисфункции печени следует прекратить применение азитромицина.

Производные эрготамина

У пациентов, получающих производные эрготамина, развитие эрготизма ускоряется при одновременном приеме некоторых макролидных антибиотиков. Данные о вероятности взаимодействия спорыньи с азитромицином отсутствуют. Тем не менее, из-за теоретической возможности развития эрготизма, не следует назначать одновременно азитромицин и производные спорыньи.

Суперинфекция

Как и при приеме любых антибиотиков, рекомендуется наблюдение за признаками вторичного заражения нечувствительными микроорганизмами, в т.ч. грибами.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*

Сообщалось о случаях диареи, вызванной *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит), при применении практически всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин; и состояние может варьировать по степени тяжести от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Штаммы *C. difficile*, продуцирующие гипертоксин, вызывают повышенную заболеваемость и смертность, поскольку эти инфекции могут быть устойчивы к антимикробной терапии и требовать колэктомии. Все пациенты с антибиотик-

ассоциированной диареей должны быть обследованы на наличие *Costridium difficile*. В данном случае необходимо особо внимательно собрать анамнез, поскольку диарея может появиться даже через два месяца после применения антибиотиков.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) сообщалось о повышении системного воздействия азитромицина на 33% (см. раздел 5.2).

Удлинение интервала QT

При лечении макролидами, включая азитромицин, сообщалось о пролонгированной сердечной реполяризации и удлинении интервала QT, которые несут риск развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии (см. раздел 4.8). Поскольку следующие ситуации могут привести к повышенному риску развития желудочковой аритмии, в т.ч. пируэтной тахикардии, которая может привести к остановке сердца, азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с существующими проаритмическими состояниями (в особенности у женщин и пожилых людей), а также у пациентов с:

- наследственным или установленным синдромом удлинённого интервала QT;
- одновременной терапией другими действующими веществами, которые, как известно, удлиняют интервал QT, 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 гипомagneмией;
- клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или острой сердечной недостаточностью.

Сердечно-сосудистые события и сердечно-сосудистая смертность

Перед назначением азитромицина всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, необходимо тщательно оценить соотношение пользы и риска из-за потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5).

Миастения гравис

Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис и возникновении миастенического синдрома у пациентов, получавших азитромицин (см. раздел 4.8).

Стрептококковые инфекции

Пенициллин обычно является препаратом выбора при лечении фарингита/тонзиллита, вызванного микроорганизмом *Streptococcus pyogenes*, а также используется в качестве профилактики при острой ревматической лихорадке. Как правило, азитромицин эффективен при стрептококковой инфекции горла, однако отсутствуют данные, указывающие на его эффективность при острой ревматической лихорадке.

Дети

Безопасность и эффективность внутривенного введения азитромицина для лечения инфекций у детей не установлены.

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 108,1 мг (4,7 ммоль) натрия в одной таблетке, что составляет 5,4% от максимальной суточной нормы потребления 2 г натрия в соответствии с рекомендациями ВОЗ для взрослых. Это следует учитывать в случае пациентов, находящихся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антациды: в фармакокинетических исследованиях по изучению результатов одновременного применения 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 одновременное применение азитромицина в течение 5 дней с цетиризином в дозе 20 мг в равновесном состоянии не привело к фармакокинетическому взаимодействию и значительным изменениям интервала QT.

Диданозин (дидеоксиинозин): одновременное применение 1200 мг/день азитромицина и 400 мг/день диданозина у шести ВИЧ-положительных пациентов не влияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с одновременным приемом плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина): сообщалось, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению сывороточных уровней субстратов Р-гликопротеина. Поэтому в случае одновременного применения азитромицина и субстрата Р-гликопротеина, такого как дигоксин, следует учитывать возможность повышения концентрации субстрата в сыворотке. Необходим клинический мониторинг и, возможно, мониторинг уровня дигоксина в сыворотке во время лечения азитромицином и после прекращения его применения.

Зидовудин: однократные дозы азитромицина 1000 мг и многократные дозы азитромицина 1200 мг или 600 мг оказывали незначительное действие на фармакокинетику в плазме крови или на выведение зидовудина или его глюкуронидного метаболита с мочой. Однако введение азитромицина повышало концентрацию фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этих результатов неясно; тем не менее, это может быть полезным для пациентов.

Производные эрготамина: не рекомендуется одновременное применение азитромицина с производными эрготамина в связи с теоретической возможностью возникновения эрготизма (см. раздел 4.4).

Азитромицин не взаимодействует существенно с системой цитохрома P450 печени. В отличие от эритромицина и других антибиотиков группы макролидов, считается, что он не вступает в фармакокинетические взаимодействия с лекарственными средствами. При применении азитромицина не происходит индукции или инактивации печеночного цитохрома P450 посредством комплекса «цитохром-метаболит».

Исследования фармакокинетического взаимодействия были проведены между азитромицином и указанными ниже лекарственными препаратами, которые подвергаются значимому метаболизму, опосредованному цитохромом P450.

Аторвастатин: одновременное применение аторвастатина (10 мг в день) и азитромицина (500 мг в день) не изменяло концентрации аторвастатина в плазме крови (по результатам теста на ингибирование ГМГ-КоА редуктазы). Тем не менее, в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших азитромицин со статинами.

Карбамазепин: по результатам исследования фармакокинетического взаимодействия,

проведенного с участием здоровых добровольцев, не выявлено значительного влияния азитромицина на уровень карбамазепина или его активного метаболита в плазме крови пациентов.

Циметидин: согласно результатам фармакокинетического исследования влияния однократной дозы циметидина, введенной за 2 часа до применения азитромицина, на фармакокинетику азитромицина, изменений фармакокинетики азитромицина не наблюдалось.

Пероральные антикоагулянты кумаринового типа: согласно результатам исследования фармакокинетического взаимодействия, азитромицин не приводил к изменению антикоагулирующего действия варфарина при применении однократной дозы 15 мг здоровыми добровольцами. В ходе периода пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях более сильного антикоагулирующего действия при одновременном применении азитромицина и пероральных антикоагулянтов кумаринового типа. Причинно-следственная связь не установлена; тем не менее, следует рассмотреть вопрос о более частом мониторинге протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты кумаринового типа.

Циклоспорин: согласно результатам исследования фармакокинетики, проведенного с участием здоровых добровольцев, получавших 500 мг/день азитромицина перорально в течение 3 дней с последующим приемом однократной дозы циклоспорина 10 мг/кг перорально, было выявлено значимое увеличение значений C_{max} и AUC_{0-5} циклоспорина. Соответственно, следует соблюдать осторожность при одновременном применении данных лекарственных препаратов. При необходимости их совместного применения необходимо проводить мониторинг уровня циклоспорина и соответствующим образом корректировать дозу.

Эфавиренз: одновременное применение азитромицина в дозе 600 мг и эфавиренза в дозе 400 мг в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

Флуконазол: одновременное применение однократной дозы 1200 мг азитромицина не привело к изменению фармакокинетики флуконазола при приеме однократной дозы 800 мг. Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменились при одновременном применении с флуконазолом, однако наблюдалось клинически незначимое снижение значения C_{max} (18 %) азитромицина.

Индинавир: одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг статистически значимо не влияло на фармакокинетику индинавира при приеме в дозе 800 мг три раза в день в течение 5 дней.

Метилпреднизолон: согласно результатам исследования фармакокинетического взаимодействия, у здоровых добровольцев не установлено значимого влияния азитромицина на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам: у здоровых добровольцев одновременный прием азитромицина в дозе 500 мг/день в течение 3 дней не вызывал клинически значимого изменения фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама при однократном приеме в дозе 15 мг.

Нелфинавир: одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (750 мг три раза в сутки) привело к повышению концентрации азитромицина в равновесном состоянии. Каких-либо клинически значимых нежелательных реакций не наблюдалось, и коррекция дозы не требовалась.

Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию данных лекарственных препаратов в сыворотке крови. Сообщалось о нейтропении у пациентов при одновременном применении азитромицина и рифабутина.

Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, тем не менее, причинно-следственная связь с совместным применением азитромицина не установлена (см. раздел 4.8).

Силденафил: не установлено влияния азитромицина (500 мг в день в течение 3 дней) на значения AUC и C_{max} силденафила или его основного метаболита в крови у здоровых добровольцев мужского пола.

Терфенадин: согласно результатам фармакокинетических исследований, не было выявлено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Описаны редкие случаи, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью. Однако конкретных доказательств того, что такие взаимодействия имели место, нет.

Теофиллин: не установлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении азитромицина и теофиллина у здоровых добровольцев.

Триазолам: одновременное применение азитромицина в дозе 500 мг в 1-й день и 250 мг во 2-й день с 0,125 мг триазолама во 2-й день у 14 здоровых добровольцев не оказало существенного влияния на фармакокинетические параметры триазолама по сравнению с одновременным применением триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол: одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг/800 мг) в течение 7 дней и азитромицина в дозе 1200 мг на 7 день существенно не влияло на пиковую концентрацию, общую экспозицию или выведение с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрация азитромицина в сыворотке крови была сопоставима с концентрацией, установленной в других исследованиях.

Гидроксихлорохин и хлорохин: Азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT и потенциально вызывающие сердечную аритмию, например, гидроксихлорохин.

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечнососудистой смертности. Из-за возможного аналогичного риска при применении других макролидов в сочетании с гидроксихлорохином или хлорохином следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска, прежде чем назначать любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные и контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что азитромицин проникает через плаценту, однако тератогенного действия не наблюдалось. Нет данных по безопасности применения азитромицина в период беременности. Поэтому азитромицин следует назначать в период беременности только в случае обоснованной необходимости.

Лактация

Сообщалось, что азитромицин выделяется с грудным молоком, однако адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований у кормящих женщин, направленных на характеристику фармакокинетики выделения азитромицина с грудным молоком, не проводилось.

Поскольку безопасность применения азитромицина во время беременности и грудного вскармливания не установлена, азитромицин следует применять только в том случае, если врач считает, что ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

В исследованиях фертильности на крысах сообщалось о снижении частоты наступления беременности после введения азитромицина. Значение этих результатов для людей неизвестно.

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

Азитромицин-Белмед оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В клинических исследованиях сообщалось о сонливости как о нечастой нежелательной реакции при внутривенном введении азитромицина. Возможно развитие других нежелательных реакций, таких как делирий, галлюцинации, головокружение, обмороки, судороги, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При внутривенном или пероральном введении азитромицина при лечении внебольничной пневмонии наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея/жидкий стул, тошнота, боль в желудке и рвота. Сообщалось о воспалении/боли в месте инфузии при внутривенном введении азитромицина. Частота и тяжесть этих нежелательных реакций были одинаковыми в случае применения 500 мг азитромицина внутривенно в течение 1 часа (2 мг/мл при 250 мл инфузии) или 3 часов (1 мг/мл при 500 мл инфузии).

При внутривенном или пероральном применении азитромицина при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у взрослых женщин наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота, вагинит, боли в желудке, анорексия, сыпь и зуд. При одновременном применении азитромицина и метронидазола у большинства женщин сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тошнота, боли в желудке, рвота, раздражение в месте введения, гастрит, головокружение и одышка.

Резюме нежелательных реакций

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, выявленные как в ходе клинических исследований, так и в период пострегистрационного наблюдения. 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 ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	кандидоз, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушение дыхания, ринит, кандидоз ротовой полости	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
	анафилактические реакции (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	анорексия	нечасто
Психические нарушения	нервозность, бессонница	нечасто
	ажитация	редко
	агрессивность, тревожность, делирий, галлюцинации	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто
	легкое головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия	нечасто
	обморок, судороги, гипестезия, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросомния, миастения гравис (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	боль в ушах, головокружение	нечасто
	нарушение слуха, в т.ч. глухота и/или тиннитус	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	пальпитация	нечасто
	пируэтная тахикардия (см. раздел 4.4), аритмия (см. раздел 4.4), в т.ч. вентрикулярная тахикардия, синдром удлиненного QT интервала на ЭКГ (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	приливы жара	нечасто
	гипотензия	частота неизвестна

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, носовое кровотечение	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея	очень часто
	рвота, боли в животе, тошнота	часто
	запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость во рту, отрыжка (эруктация), язвы в полости рта, гиперсекреция слюнных желез	нечасто
	панкреатит, изменение цвета языка	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нарушение функции печени, холестатическая желтуха	редко
	острая печеночная недостаточность (что в редких случаях может привести к летальному исходу, см. раздел 4.4), фульминантный гепатит, некроз печени	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, повышенное потоотделение	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, боли в спине, боли в шее	нечасто
	артралгия	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	дизурия, боли в почках	нечасто
	острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	метроррагия, поражение яичек	нечасто

желез		
Общие нарушения и реакции в месте введения	боль в месте введения, воспаление в месте введения*	часто
	отеки, астения, слабость, усталость, отечность лица, боли в груди, приливы жара, боль, периферические отеки	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	пониженное содержание лимфоцитов, повышенное содержание эозинофилов, пониженное содержание бикарбоната в крови, повышенное содержание базофилов, повышенное содержание моноцитов, повышенное содержание нейтрофилов	часто
	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, повышение уровня хлоридов, повышение уровня глюкозы, повышение уровня тромбоцитов, уменьшение гематокрита, повышение бикарбоната, отклонение уровня натрия	нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	послеоперационные осложнения	нечасто

* только для порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий

Информация о нежелательных реакциях, которые могут быть связаны с профилактикой и лечением инфекций, вызванных *Mycobacterium Avium Complex*, основывается на данных клинических исследований и наблюдений в постмаркетинговый период. Эти нежелательные реакции отличаются по типу и по частоте от тех нежелательных реакций, о которых сообщалось при применении лекарственных форм с немедленным либо пролонгированным высвобождением:

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения метаболизма и питания	анорексия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия	часто
	гипестезия	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	часто
Нарушения со стороны	глухота	часто

органа слуха и лабиринта	нарушение слуха, тиннитус	нечасто
Нарушения со стороны сердца	пальпитация	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм, дискомфорт в области живота, жидкий стул	очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, зуд	часто
	синдром Стивенса-Джонсона, реакции фоточувствительности	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	артралгия	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	усталость	часто
	астения, слабость	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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д.13

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских

изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства
Здравоохранения Республики Казахстан
Телефон: +7 (7172) 235-135
Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения

Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при дозах, превышающих рекомендуемые, были аналогичны тем, которые наблюдались после приема обычных доз. Типичные симптомы передозировки макролидных антибиотиков включают обратимую потерю слуха, сильную тошноту, рвоту, диарею.

Лечение

При передозировке при необходимости показано применение активированного угля и 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 – антибиотик широкого спектра действия, первый представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. Молекула азитромицина образуется в результате добавления атома азота к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое название азитромицина — 9-дезоксиде-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Молекулярная масса — 749,0.

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

Механизм резистентности 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. Полная перекрестная резистентность существует у следующих микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическим стрептококком группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентный *S. aureus*) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Азитромицин обладает антимикробной активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, анаэробов, а также внутриклеточных и клинически атипичных возбудителей.

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

МИК ₉₀ ≤ 0,01 мкг/мл	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>
МИК ₉₀ 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 ₉₀ 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 pneumonia</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 ₉₀ 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

Чувствительность

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

Чувствительные микроорганизмы
аэробные грамположительные микроорганизмы <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительные штаммы) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллиночувствительные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)
аэробные грамотрицательные микроорганизмы <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
анаэробные микроорганизмы <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyriomonas</i> spp.
другие микроорганизмы <i>Chlamydia trachomatis</i>
Микроорганизмы с приобретаемой резистентностью к азитромицину
аэробные грамположительные микроорганизмы <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллинорезистентные штаммы и штаммы со средней чувствительностью к пенициллину)
Микроорганизмы с природной резистентностью

аэробные грамположительные микроорганизмы <i>Enterococcus faecalis</i> Staphylococcus MRSA, MRSE (метициллинорезистентные штаммы)*
анаэробные микроорганизмы <i>Bacteroides fragilis</i>

* Метициллин-резистентные стафилококки имеют высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и перечислены здесь, т.к. они редко чувствительны к азитромицину.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение внебольничной пневмонии

В открытом несравнительном исследовании пациенты с внебольничной пневмонией получали внутривенные инфузии азитромицина (в течение 2–5 дней) с последующим пероральным приемом азитромицина (суммарная продолжительность терапии 7–10 дней). Показатель клинического успеха (излечение и улучшение) составил 88% в течение 10-14 дней после терапии или 86% через 4-6 недель.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в результатах между азитромицином (инфузионное введение и пероральный прием) и цефуроксимом (инфузионное введение и пероральный прием, а также эритромицин при необходимости) при лечении внебольничной пневмонии.

В открытом несравнительном исследовании пациенты с внебольничной пневмонией, у которых также была обнаружена *Legionella pneumophila* (серогруппа 1), получали внутривенные инфузии азитромицина с последующим пероральным приемом. Через 10-14 дней 16 из 17 обследованных пациентов были диагностированы как клинически излеченные, а через 4-6 недель 20 из 20 обследованных пациентов были диагностированы как клинически излеченные.

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, включая урогенитальные инфекции, такие как эндометрит и сальпингит

Результаты открытого исследования показали, что три различных режима лечения (азитромицин против азитромицин/метронидазол против доксициклин, метронидазол, цефокситин и пробенецид) были сопоставимы с точки зрения эффективности и безопасности у пациентов с острым воспалительным заболеванием органов малого таза.

В другом открытом сравнительном исследовании с участием пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза (сальпингит, эндометрит и т.д.), пациенты получали либо азитромицин инфузионно/перорально, либо азитромицин инфузионно и метронидазол инфузионно/перорально или доксициклин перорально с ко-амоксиклавом инфузионно/перорально. Эти схемы лечения также были сопоставимы с точки зрения эффективности и безопасности. Данные этого исследования показали, что общий клинический успех (излечение и улучшение состояния) составил $\geq 97\%$ во всех группах в конце лечения, а процент эрадикации возбудителя составил $\geq 96\%$. В ходе последующего наблюдения $\geq 90\%$ возбудителей было элиминировано.

Пациентки, включенные в исследования воспалительных заболеваний органов малого таза, получали ежедневно инфузионно 500 мг азитромицина (максимум 3 дня), а затем 250 мг азитромицина ежедневно перорально с общей продолжительностью лечения до 7 дней.

После оценки исследований, проведенных у детей, применение азитромицина не рекомендуется для лечения малярии, ни в качестве монотерапии, ни в сочетании с препаратами на основе хлорохина или артемизинина, поскольку не установлена большая

эффективность по сравнению с противомаларийными препаратами, рекомендованными при лечении неосложненной малярии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, получавших азитромицин в дозе 500 мг в сутки внутривенно в концентрации 2 мг/мл, среднее значение $C_{\max} \pm SD$ составило $3,63 \pm 1,60$ мкг/мл. Минимальная концентрация в сыворотке крови (24 часа) составила $0,2 \pm 0,15$ мкг/мл, а значение AUC_{24} составило $9,6 \pm 4,80$ мкг×ч/мл.

У здоровых добровольцев при внутривенной трехчасовой инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) среднее значение C_{\max} составляло $1,14 \pm 0,14$ мкг/мл, минимальная концентрация в сыворотке крови (24 часа) составил $0,18 \pm 0,02$ мкг/мл, а значение AUC_{24} составило $8,03$ мкг×ч/мл.

Распределение

При пероральном приеме значительно более высокие значения азитромицина наблюдались в различных тканях, таких как легкие, миндалины, предстательная железа, где концентрация азитромицина была в 50 раз выше, чем в плазме. Высокие концентрации азитромицина были зарегистрированы в гинекологических тканях через 96 часов после перорального приема разовой дозы 500 мг азитромицина.

Средний объем распределения составляет около 30 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения из плазмы крови и тканей составляет 2-4 дня.

Действующее вещество метаболизируется путем деметилирования, гидроксирования и гидролиза.

Плазменный клиренс составляет около 600 мл/мин. Основной путь выведения азитромицина - через печень. Высокие концентрации неизмененного вещества обнаружены в желчи, наряду с многочисленными микробиологически неактивными метаболитами. Около 12 % введенной внутривенно дозы выводится в неизмененном виде с мочой в течение 3-х дней после введения, а основная часть – в течение первых 24 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Эффективность препарата существенно зависит от отношения AUC (площади под кривой) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК) возбудителя.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Не наблюдается изменения фармакокинетики азитромицина у пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 40 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Фармакокинетические данные по применению азитромицина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

Печеночная недостаточность

Не было отмечено разницы в фармакокинетике азитромицина у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных, в которых вводимые дозы азитромицина до 40 раз

превышали клинические дозы, азитромицин вызывал обратимый фосфоритидоз, однако токсикологических последствий при этом, как правило, не наблюдалось.

Азитромицин не вызывал токсических реакций у пациентов при назначении в соответствии с рекомендациями.

Канцерогенный потенциал

Канцерогенность азитромицина не изучалась, учитывая предполагаемое кратковременное применение у человека и отсутствие признаков канцерогенного потенциала.

Мутагенный потенциал

Азитромицин не продемонстрировал мутагенного потенциала в стандартных исследованиях генетической и хромосомной мутагенности *in vitro* и *in vivo*.

Репродуктивная токсичность

Эмбриотоксичность исследовали на мышах и крысах. Тератогенного действия азитромицина не наблюдалось. Снижение прибавки в весе и нарушение окостенения у плода наблюдались у крыс, которым вводили азитромицин ежедневно в дозах 100 и 200 мг/кг. При изучении перинатальной и постнатальной токсичности у крыс наблюдалась незначительная задержка физического развития при дозах ≥ 50 мг/кг/день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонной кислоты моногидрат.

Натрия гидроксид.

6.2. Несовместимость

Лекарственный препарат совместим с растворами, указанными в разделе 6.6.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре не выше 25°C или в течение 7 дней при температуре от 2 до 8°C.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если приготовленный раствор не использован незамедлительно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий хранения является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в

разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 500 мг азитромицина во флаконы вместимостью 20 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1, 5 или 10 флаконов 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

Готовый раствор лекарственного препарата вводят в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов при концентрации 1,0 мг/мл или в течение 1 часа при концентрации 2,0 мг/мл.

Приготовление раствора для инфузий проводится в 2 этапа:

1 этап: восстановление. Приготовьте исходный раствор азитромицина путем добавления во флакон, содержащий 500 мг азитромицина, 4,8 мл стерильной воды для инъекций. Тщательно встряхивайте до полного растворения порошка. Рекомендуется использовать стандартный шприц 5 мл для обеспечения точного дозирования 4,8 мл стерильной воды для инъекций.

1 мл полученного раствора содержит 100 мг азитромицина.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным, без видимых частиц.

2 этап: разведение. Чтобы обеспечить концентрацию раствора азитромицина в диапазоне 1,0-2,0 мг/мл, перенесите 5 мл раствора азитромицина с концентрацией 100 мг/мл в соответствующее количество любого из растворителей, перечисленных ниже:

- 0,9% раствор натрия хлорида,
- 5% раствор глюкозы,
- раствор Рингера.

Для этого 5 мл исходного раствора азитромицина с концентрацией 100 мг/мл из флакона добавьте к одному из вышеуказанных растворителей в следующих соотношениях:

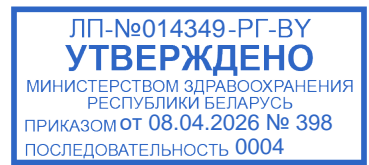
Концентрация азитромицина в готовом инфузионном растворе	Объем растворителя
1,0 мг/мл	500 мл
2,0 мг/мл	250 мл

Перед введением раствор должен подвергаться визуальному контролю. Следует использовать только прозрачные растворы без видимых частиц.

Азитромицин-Белмед не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, помимо описанных выше.

Флакон с лекарственным препаратом предназначен для однократного применения.

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



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел.:(+375 17) 220 37 16

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

Общая характеристика лекарственного препарата Азитромицин-Белмед доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (доступ возможен с официального сайта экспертной организации : www.rceth.by).