

**Листок-вкладыш
по медицинскому применению препарата**

Торговое название: ЗИТМАК

Международное непатентованное название (МНН): Азитромицин

Состав: 1 таблетка покрытая оболочкой содержит:

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

Вспомогательные вещества: прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, кальция гидрофосфат дигидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, лактоза безводная, магния стеарат, пленочная оболочка Сепифилм 752 Бланк (содержит: гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, титана диоксид, полиэтиленгликоль-40 стеарат).

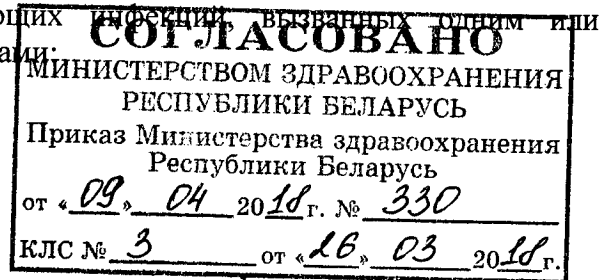
Внешний вид: белые овальные продолговатые таблетки, покрытые оболочкой с риской с одной стороны. Риски не предназначена для деления таблетки на две равные части.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды. Код АТС: J01FA10

Показания к применению

Азитромицин показан для лечения следующих инфекций, вызванных одним или несколькими чувствительными микроорганизмами:

- Бронхит
- Внебольничная пневмония
- Синусит
- Фарингит / тонзиллит
- Средний отит
- Инфекции кожи и мягких тканей: неосложненные формы *aspe vulgaris*, мигрирующая хроническая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, пиодермия.
- Неосложненные инфекции половых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis*.
- Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.



Способ применения и дозы

Взрослым и детям с массой тела свыше 45 кг: внутрь 0,5 г/сут за 1 час до приема пищи или через 2 часа после него, запивая водой, в течение 3 дней (курсовая доза- 1,5 г).

При неосложненном уретрите или цервиците - однократно 1 г.

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 средствами, по назначению врача.

Почечная недостаточность:

Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (СКФ 10- 80 мл / мин). Следует соблюдать осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

Печеночная недостаточность:

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями печени. Исследования по лечению таких больных азитромицином не проводились.

Пациенты пожилого возраста:

Для людей пожилого возраста применять препарат в той же дозе, как и взрослым.

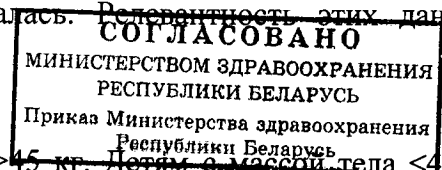
Поскольку пациенты пожилого возраста могут входить в группы риска нарушений электрической проводимости сердца, рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии torsade de pointes.

Применение в период беременности и кормления грудью

Беременность. Исследования влияния на репродуктивную функцию животных выполнены при введении доз, соответствующих умеренным токсическим дозам для материнского организма. В этих исследованиях не получено доказательств токсического воздействия азитромицина на плод. Однако отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных. Поскольку исследования влияния на репродуктивную функцию животных не всегда соответствуют эффекту у человека, азитромицин следует назначать в период беременности только по жизненным показаниям.

Кормление грудью. Сообщалось, что азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводилось. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность. Исследование фертильности проводили на крысах; частота наступления беременности после введения азитромицина снижалась. ~~Релевантность этих данных относительно человека неизвестна.~~

**Дети**

Препарат следует применять у детей с массой тела ~~>45 кг. Детям с массой тела <45 кг~~ рекомендуется применять препараты азитромицина в соответствующей дозировке.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Доказательства того, что азитромицин может ухудшать способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами, отсутствуют, но следует учитывать возможность развития таких побочных реакций, как головокружение, сонливость, нарушение зрения.

Побочное действие

Азитромицин хорошо переносится с низкой частотой побочных эффектов. В этом разделе перечислены побочные реакции и их частота со стороны различных систем организма, выявленные в ходе клинических испытаний и постмаркетинговых наблюдений. Побочные реакции, выявленные при постмаркетинговых наблюдениях, выделены курсивом. Указанные ниже побочные эффекты приводятся в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (1/10); часто (1/100 до <1/10); нечасто (1/1, 000, <1/100); редко (1/10, 000, <1/1, 000); очень редко (<1/10, 000), и не известно (не могут быть оценены из доступных данных). В каждой группе побочные эффекты представлены в порядке убывания их важности.

Побочные реакции возможно или вероятно связанные с азитромицином основанные на клинических исследованиях и постмаркетингового наблюдения:

Инфекции и инвазии:

Редкие (1/1, 000, <1/100): кандидоз, кандидоз полости рта, влагалища.

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных): псевдомембранозный колит.

Заболевания крови и лимфатической системы

Редкие (1/1, 000, <1/100) лейкопения, нейтропения

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) тромбоцитопения, гемолитическая анемия

Нарушения иммунной системы

Редкие (1/1, 000, <1/100) отек Квинке, гиперчувствительность

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) анафилактическая реакция

Метаболизм и нарушения питания

Общие (> 1/100 <1/10) анорексия

Психические расстройства

Редкие (1/1, 000, <1/100) нервозность

Редкие (> 1/10, 000 <1/1, 000) возбуждение

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) агрессия, тревога

Расстройства нервной системы

Частые (> 1/100 <1/10) головокружение, головная боль, парестезии, извращение вкуса

Редкие (1/1, 000, <1/100) снижение чувствительности, сонливость, бессонница

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, потеря вкуса, нарушение обоняния, миастения

Глазные расстройства

Частые (> 1/100 <1/10) нарушения зрения

Ушные и лабиринтные расстройства

Частые (> 1/100 <1/10) глухота

Редкие (1/1, 000, <1/100) нарушение слуха, шум в ушах

Редкие (> 1/10, 000 <1/1, 000) головокружение

Сердечные расстройства

Редкие (1/1, 000, <1/100) сердцебиение

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) тахикардия, в том числе желудочковая тахикардия, аритмия

Сосудистые расстройства

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) гипотензия

Желудочно-кишечные расстройства

Очень часто (1/10) диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм

Частые (> 1/100 <1/10) рвота, диспепсические расстройства

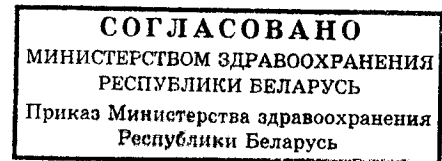
Редкие (> 1/1, 000 <1/100) гастрит, запоры

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) панкреатит, изменение цвета языка

Расстройства печени и желчного пузыря

Редкие (> 1/1, 000 <1/100) гепатит

Редкие (> 1/10, 000 <1/1, 000) нарушение функций печени



Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) печеночная недостаточность с редким летальным исходом, гепатит молниеносный, некроз печени, холестатическая желтуха

Заболеваний кожи и подкожной клетчатки

Частые (> 1/100 <1/10) зуд и высыпания на коже

Редкие (> 1/1, 000 <1/100) синдром Стивенса-Джонсона, реакция фотосенсибилизации, крапивница

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема

Костно-мышечной, соединительной ткани

Частые (> 1/100 <1/10) артралгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит

Общие нарушения и условия назначения

Частые (> 1/100 <1/10) усталость

Редкие (> 1/1, 000 <1/100) боль в груди, отек, недомогание, слабость

Исследования

Частые (> 1/100 <1/10) снижение количества лимфоцитов, увеличение количества эозинофилов, снижение бикарбоната в крови

Редкие (> 1/1, 000 <1/100) повышение аспаратаминотрансферазы, повышение аланинаминотрансферазы, повышение билирубина в крови, повышение мочевины в крови, повышение креатинина в крови, патологические изменения калия крови.

Не известно (не могут быть оценены из доступных данных) электрокардиограмма: удлинение интервала QT.

Противопоказания

- гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность,
- дети с массой тела менее 45 кг,
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью

При беременности и в период лактации, т.е. в тех случаях, когда польза от его применения превышает риск, существующий при использовании любого препарата в эти периоды.

Передозировка

Побочные эффекты в дозе, превышающей рекомендуемую выше, были подобны тем, которые наблюдаются в обычных дозах. Типичные симптомы передозировки антибиотиков группы макролидов включают: обратимую потерю слуха, сильную тошноту, рвоту и диарею. В случае передозировки назначают активированный уголь и общее симптоматическое лечение, поддерживающие мероприятия.

Симптомы: тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

<p style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>

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

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

Диданозин (Dideoxyinosine): совместное применение 1000 мг / сут азитромицина и 400 мг / сут диданозина у 6 ВИЧ-позитивных лиц на стационарном этапе в сравнении с плацебо не изменило фармакокинетику диданозина.

Дигоксин: Есть сведения о нарушении микробного метаболизма дигоксина в кишечнике у части пациентов, принимающих некоторые макролидные антибиотики. Следует помнить, что у пациентов, получающих одновременно азитромицин или другие родственные азалидные антибиотики, может повышаться уровень дигоксина.

Зидовудин: Однократный прием в дозе 1000 мг и многократный в дозе 1200 мг или 600 мг азитромицина мало влияет на плазменную фармакокинетику или экскрецию с мочой зидовудина или его метаболита глюкуроида. Тем не менее, при назначении азитромицина увеличивается концентрация фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этого наблюдения неясно, но оно может оказаться полезным для пациентов.

Не выявлено значительного взаимодействия азитромицина с печеночной системой цитохрома P450. Считается, что не происходит фармакокинетических лекарственных взаимодействий, как при приеме эритромицина и других макролидов. Не наблюдается индукции или инактивации системы Цитохрома P450 печени через комплекс цитохром-метаболит при применении азитромицина.

Производные спорыньи: в связи с теоретической возможностью отравления производными спорыньи, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Фармакокинетические исследования были проведены между азитромицином и следующими препаратами, оказывающими значительное влияние на метаболизм цитохрома P450.

Аторвастатин: Совместное назначение аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в день) не изменяет плазменные концентрации аторвастатина (базируется на данных анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы).

Карбамазепин: в исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев, получавших одновременно азитромицин, не наблюдалось существенных эффектов на плазменные уровни карбамазепина или его активного метаболита.

Циметидин: В фармакокинетических исследованиях по изучению эффектов однократной дозы циметидина, принимаемой за 2 часа до азитромицина, никаких изменений на фармакокинетику азитромицина не обнаружено.

Кумарин-подобные пероральные антикоагулянты: в исследованиях фармакокинетического взаимодействия, азитромицин не изменяет антикоагулянтный эффект одной дозы 15 мг варфарина, назначенной здоровым добровольцам. Это были сообщения, полученные в постмаркетинговый период для потенцированных антикоагулянтов после совместного применения азитромицина и кумарин-подобных оральными антикоагулянтов. Хотя причинно-следственная связь не установлена, внимание должно быть уделено частоте мониторинга протромбинового времени, когда азитромицин используется у больных, получающих кумарин-подобные пероральные антикоагулянты.

Циклоспорин: в фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев, которым был назначен азитромицин в дозе 500 мг / сут в течение 3 дней, а затем применяли

однократно оральный циклоsporин в дозе 10 мг / кг, значительно возростала C_{max} циклоsporина и существенно повышалась AUC0-5 (на 24% и 21% соответственно), однако никаких существенных изменений не было замечено в AUC0-5.

Следовательно, следует проявлять осторожность, прежде чем рассматривать одновременный прием этих лекарственных средств. Если необходим одновременный прием этих препаратов надо проводить мониторинг уровня циклоsporина и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренз: совместное назначение однократно азитромицина в дозе 600 мг и 400 мг эфавиренза в день в течение 7 дней не приводит к клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Флуконазол: совместное назначение однократно азитромицина в дозе 1200 мг не изменяет фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общее воздействие и период полувыведения азитромицина не изменились при одновременном приеме флуконазола, однако, наблюдалось клинически незначительное снижение C_{max} (18%) азитромицина.

Индинавир: совместное назначение однократно азитромицина в дозе 1200 мг и индинавира в дозе 800 мг трижды в день в течение 5 дней не выявило статистически существенного влияния на фармакокинетику индинавира.

Метилпреднизолон: в исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев, азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам: у здоровых добровольцев одновременное применение азитромицина 500 мг / сут в течение 3 дней не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики одной дозы 15 мг мидазолама.

Нелфинавир: одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равномерном режиме (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Коррекции дозы не потребовалось и клинически значимых побочных эффектов не наблюдались.

Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на сывороточные концентрации этих препаратов. У пациентов, получающих одномоментное лечение азитромицином и рифабутином, наблюдалась нейтропения. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинно-следственная связь в сочетании с азитромицином не установлена.

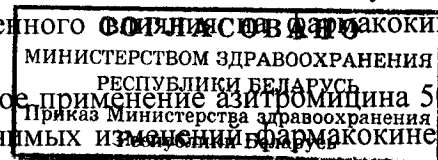
Силденафил: у нормальных здоровых мужчин-добровольцев, не установлено никаких доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила и его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин: Фармакокинетические исследования не показали никаких признаков взаимодействия между азитромицином и терфенадином. В исследованиях были редкие случаи, где сообщалось, что возможность такого взаимодействия не может быть полностью исключена, однако, не было конкретных доказательств того, что такое взаимодействие произошло.

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

Триазолам: у 14 здоровых добровольцев, одновременное назначение азитромицина 500 мг в 1-й день и 250 мг на 2-й день и 0,125 мг триазолама на 2-й день не оказали существенного влияния ни на одну из фармакокинетических переменных триазолама по сравнению с триазолам и плацебо.

Триметоприм / сульфаметоксазол: одномоментное лечение триметоприм / сульфаметоксазолом DS (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7 день не оказало существенного влияния на пик концентраций, общее воздействие или



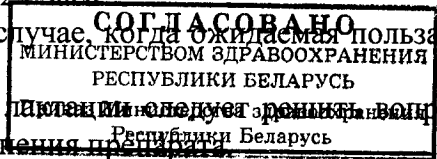
эксcreции с мочой триметоприма либо сульфаметоксазола. Сывороточные концентрации азитромицина были сходны с теми, которые наблюдаются в других исследованиях.

Особые указания и меры предосторожности

В случае пропуска приема одной дозы препарата - пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие - с перерывами в 24 часа.

При беременности препарат назначают только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время применения препарата.



Как и эритромицин так и на другие макролиды были зарегистрированы редкие серьезные аллергические реакции, включая ангионевротический отек и анафилаксию (редко летальную). Некоторые из этих реакций на азитромицин привели к рецидивирующим симптомам, требующим длительного наблюдения и лечения. Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, использование азитромицина следует проводить с осторожностью у пациентов с серьезными заболеваниями печени. Случаи молниеносного гепатита, который может привести к опасной для жизни печеночной недостаточности, были ассоциированы с азитромицином. Некоторые пациенты, возможно, имели заболевания печени или могли принимать другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае появления признаков и симптомов нарушения функции печени, таких, как быстро развивающаяся астения в ассоциации с желтухой, потемнением мочи, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии, исследования печеночной функции должны быть выполнены немедленно. Назначение азитромицина должна быть отменено, если появилась дисфункция печени.

У больных, получающих производные спорыньи, отравление спорыньей было ускорено при одновременном назначении некоторых макролидных антибиотиков. Не существует никаких данных о возможном взаимодействии производных спорыньи и азитромицина. Однако, из-за теоретической возможности отравления спорыньей, азитромицин и производные спорыньи не должны совместно назначаться. Удлиненная сердечная реполяризация и удлинение интервала QT, приводящие к риску развития сердечной аритмии и тахикардии, были замечены при лечении другими макролидами. Аналогичный эффект на азитромицин не может быть полностью исключен у пациентов с повышенным риском длительной сердечной реполяризации, поэтому необходима осторожность при лечении пациентов:

- При врожденном или доказанном удлинении интервала QT.
- Одновременно принимающих другие активные вещества для которых доказано, что они продлевают интервал QT, таких как антиаритмические препараты классов Ia и III, цизаприд и терфенадин.
- С электролитными нарушениями, особенно в случае гипокалиемии и гипوماгнемии
- При клинически значимой брадикардии, сердечной аритмии или тяжелой сердечной недостаточности.

Как и при назначении любого антибиотика, рекомендуется наблюдение за признаками суперинфекции вызванной нечувствительными микроорганизмами, включая грибы. Есть сообщения о *Clostridium difficile* ассоциированной диарее при использовании почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин, степень тяжести может варьировать от умеренной диареи до фатального колита. Штаммы *Clostridium difficile*, продуцирующие гипертоксин А и В приводят к развитию *Clostridium difficile* ассоциированной диареи. Гипертоксин, продуцируемый штаммом *Clostridium difficile*, приводит к увеличению заболеваемости и смертности, так как эти инфекции рефрактерны к антибактериальной терапии и может потребоваться колэктомия. Таким образом, *Clostridium difficile* ассоциированная диарея должны быть предусмотрена у тех

пациентов, которые в анамнезе имели диарею во время или после назначения любого антибиотика. Необходим тщательный анамнез поскольку описано, что *Clostridium difficile* ассоциированная диарея возникает в течение двух месяцев после назначения антибактериальных препаратов. Должна быть рассмотрена необходимость прекращения терапии азитромицином и назначение специфического лечения *Clostridium difficile*. Стрептококковые инфекции: пенициллин, как правило, препарат первого выбора для лечения фарингита / тонзиллита вызванного *Streptococcus pyogenes*, а также для профилактики острой ревматической лихорадки. Азитромицин в целом эффективен против стрептококка в ротоглотке, но нет данных, которые демонстрируют эффективность азитромицина в профилактике острой ревматической лихорадки. Использование при нарушениях функции почек: у больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин) было отмечено увеличение системного воздействия азитромицина на 33%.

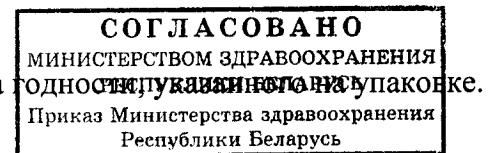
Описаны случаи обострения симптомов миастении и новое начало миастенического синдрома у пациентов, получавших терапию азитромицином. Безопасность и эффективность для профилактики или лечения МАС у детей не установлены.

Пациентам с редкими наследственными патологиями, такими как непереносимость галактозы, дефицитом Lapp лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данное лекарственное средство.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги. Беречь от детей.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Срок годности: 2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.



Упаковка

По 3 таблетки в блистере, 1 или 2 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению.

По 2 таблетки в блистере, 1 блистер в картонной пачке с инструкцией по применению.

Информация о производителе (заявителе)

Владелец лицензии: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Стамбул, Турция.

Производитель: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Дюздже, Турция.