

Азитромицин-Белмед: инструкция по применению

Состав

Одна капсула содержит: действующее вещество - азитромицина (в виде азитромицина дигидрата) - 250,0 мг.

Описание

Азитромицин - представитель новой группы макролидных антибиотиков - азалидов. Обладает широким спектром антибактериального (бактериостатического) действия. В высоких концентрациях действует бактерицидно. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов

(*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (группа A), *Streptococcus agalactiae*, стрептококки группы C, F и G, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus viridans*); грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*), некоторых анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*. Виды, для которых приобретенная устойчивость может быть проблемной: аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-перекрестная устойчивость, пенициллин-устойчивые). Виды, для которых отмечается врожденная резистентность: аэробные грамположительные микроорганизмы - *Enterococcus faecalis*, *Staphylococci MRSA*, *MRSE*; анаэробные микроорганизмы - *Bacteroides fragilis group*. Неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Механизм устойчивости: устойчивость к азитромицину может быть врожденной или приобретенной. Существует три основных механизма устойчивости: изменение мишени действия антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки и модификация антибиотика. Полная перекрестная устойчивость существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическим стрептококком группы A, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный *S. Aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Фармакологическое действие

Противомикробное действие осуществляется за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом, угнетения пептидтранслоказы в стадии трансляции и подавления биосинтеза белка, что приводит к замедлению роста и размножения бактерий.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ (что обусловлено устойчивостью азитромицина в кислой среде и его липофильностью). После приема внутрь в дозе 500

мг максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5-3 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %. Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Концентрация в тканях в 10-50 раз выше, чем в сыворотке крови. Высокая концентрация в тканях и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким значением pH, в лизосомах. Это в свою очередь предполагает большой объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Доказано, что фагоциты доставляют препарат к месту инфекции, где и высвобождают его. Хорошее проникновение азитромицина в клетки и его накопление в фагоцитах, с которыми он транспортируется в очаги воспаления, способствуют повышению антимикробной активности препарата *in vivo*. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Концентрация азитромицина в очагах инфекции выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24-34 %) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. В очагах инфекции азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в течение 5-7 суток после приема последней дозы препарата, что позволяет назначать препарат короткими (трех- и пятидневные) курсами лечения. В печени деметилируется с образованием неактивных метаболитов. Элиминация препарата происходит в 2 этапа: между 8 и 24 ч после приема ($T_{1/2}$ составляет 14-20 ч) и между 24 и 72 часами после приема (период полувыведения составляет 41 ч), что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. С желчью в неизмененном виде выводится 50 %, с мочой - 6 %. У мужчин пожилого возраста (65-85 лет) параметры фармакокинетики не изменяются, у женщин - повышается максимальная концентрация в плазме крови на 30-50 %. Прием пищи значительно замедляет фармакокинетику: на 52 % снижается максимальная концентрация в плазме крови.

Почечная недостаточность. Фармакокинетика азитромицина у субъектов с почечной недостаточностью легкой и средней степени (скорость клубочковой фильтрации - 10-80 мл/мин) не менялась после введения однократной дозы 1 г азитромицина с немедленным высвобождением. Между группой с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин) и группой с нормальной функцией почек была получена статистически значимая разница показателей 0-120 AUC - 8,8 мг·ч/мл по сравнению с 11,7 мг·ч/мл; C_{max} - 1,0 мг/мл по сравнению с 1,6 мг/мл и почечного клиренса (CL_r) - 2,3 мл/мин/кг по сравнению с 0,2 мл/мин/кг соответственно.

Печеночная недостаточность. У пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью не доказано наличие существенных изменений фармакокинетики азитромицина в сыворотке крови по сравнению с лицами с нормальной функцией печени. У этих пациентов возможно повышение клиренса азитромицина в моче, вероятно, с целью компенсации сниженного печеночного клиренса.

Дети и подростки. Среди детей в возрасте от 4 мес до 15 лет проводилось исследование фармакокинетики азитромицина в форме капсул, таблеток, покрытых оболочкой, и гранул для приготовления суспензии для перорального применения. После назначения дозы 10 мг/кг в 1-е сутки и 5 мг/кг со 2-х по 5-е сутки C_{max} было значительно ниже в сравнении со взрослой популяцией. У детей старшей возрастной группы $T_{1/2}$ составлял 36 ч.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, синусит, тонзиллит, средний отит);
- скарлатина;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальная и атипичная пневмония, острый бронхит, хронический бронхит в стадии обострения);
- инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая хроническая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, пиодермия.
- инфекции урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит, кольпит), в том числе урогенитальный хламидиоз;
- заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, повышенная чувствительность к макролидам или кетолидам, к эритромицину, беременность, лактация (на время лечения кормление грудью приостанавливают), детский возраст до 12 лет.

Способ применения и дозы

Препарат принимают 1 раз в сутки за 1 ч до или через 2 часа после еды.

Взрослым, при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи, подкожной жировой клетчатки (кроме хронической мигрирующей эритемы): 1-й день - 500 мг (2 капсулы) однократно; со 2-го по 5-й день - 250 мг (1 капсула) в сутки или по 500 мг (2 капсулы) в течение 3-х дней.

При хронической мигрирующей эритеме: 1-й день - 1 г (4 капсулы) однократно; со 2-го по 5-й день - по 500 мг (2 капсулы) в сутки, курсовая доза составляет 3 г.

При неосложненном уретрите и/или цервиците назначают однократно 1 г (4 капсулы, по 250 мг).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, назначают по 1 г (4 капсулы, по 250 мг) в сутки в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом 24 ч.

Описанные дозы рекомендованы для взрослых и детей с массой тела более 45 кг. *Применение у больных пожилого возраста.* Для больных пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется. Опыт применения препарата у пациентов старше 75 лет ограничен.

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

Печеночная недостаточность. Поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми заболеваниями печени. Исследования по лечению таких пациентов препаратом не проводились.

Побочное действие

Со стороны ЖКТ, печени: возможны тошнота, анорексия, диспепсические расстройства, диарея, боль в животе; редко — рвота, мелена, метеоризм, транзиторное повышение активности печеночных ферментов, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, которая редко может привести к летальному исходу, некротический гепатит, кроме того, у детей - запоры, снижение аппетита, гастрит; кандидомикоз слизистой оболочки полости рта, панкреатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, боль в грудной клетке (в 1 % случаев и менее), пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт, желудочковая аритмия, гипотензия.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, вертиго, сонливость; у детей - головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, агрессия, невроз, нарушение сна (в 1 % случаев и менее), парестезии, дисгевзия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, потеря вкуса, миастения, нарушения зрения, нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата, глухота, шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидоз, острая почечная недостаточность, отек, нефрит (1 % и менее).

Аллергические реакции: гиперчувствительность, анафилактические реакции, сыпь, фотосенсибилизация, отек Квинке, крапивница, зуд кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Прочие: повышенная утомляемость, недомогание, псевдомембранозный колит, эозинофилия, нейтропения и нейтрофилия, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, артралгия, повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина крови, креатинина крови, мочевины в сыворотке крови, изменения концентрации калия в крови, удлиненный интервал QT на ЭКГ.

Передозировка

Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антациды (алюминий - и магнийсодержащие), этанол и пища замедляют и снижают абсорбцию, поэтому интервал между их приемом должен составлять 1 ч до или 2 ч после приема пищи и указанных ЛС. Повышает концентрацию *дигоксина*. *Эрготамин и дигидроэрготамин:* усиление токсичности (вазоспазм, дизестезия). *Линкозамин*ы ослабляют эффективность, *тетрациклин* и *хлорамфеникол* — усиливают. Фармацевтически несовместим с *гепарином*. *Цетиризин* - у здоровых добровольцев одновременное применение в 5-дневном курсе азитромицина с 20 мг цетиризина в равновесном состоянии не вызывало фармакокинетически взаимодействующих изменений интервала Q-T. *Диданозин* -

одновременное применение 1200 мг/сут азитромицина с 400 мг/сут диданозина ВИЧ-положительными пациентами не влияло на фармакокинетику равновесного состояния диданозина по сравнению с плацебо. *Зидовудин* - одновременное применение азитромицина (однократно 1000 мг и многократно 1200 или 600 мг дозы) оказывает незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или экскрецию с мочой зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина способствовало повышению концентраций фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта не установлено, но он может оказаться полезным для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считают, что препарат фармакокинетически не взаимодействует с лекарственными средствами, подобно эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не вызывает индукции или инактивации цитохрома P450 через цитохром-метаболический комплекс. *Производные спорыньи* - учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется. Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450. *Аторвастатин* - одновременное применение аторвастатина (10 мг/сут) и азитромицина (500 мг/сут) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы). *Карбамазепин* - в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не было выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин. *Циметидин* - в фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 ч до азитромицина. *Пероральные антикоагулянты (кумарин)* - азитромицин не изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы (15 мг) варфарина, предназначенной здоровым добровольцам. Сообщалось о потенцировании антикоагуляционного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь установлена не была, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты кумарина. *Циклоспорин* - в фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут перорально, а затем приняли разовую дозу циклоспорина 10 мг/кг массы тела, было выявлено достоверное повышение значений AUC и C_{max} циклоспорина. Поэтому следует быть осторожным, рассматривая одновременное назначение этих препаратов. Если такое одновременное применение необходимо, следует проводить мониторинг уровня циклоспорина и соответственно корректировать дозу. *Эфавиренз* - одновременное применение разовой дозы азитромицина 600 и 400 мг эфавиренза ежедневно в течение 7 дней не вызывало каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. *Флуконазол* - одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не меняло фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая экспозиция и T_{1/2} азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом отмечали снижение C_{max} азитромицина (на 18%), которое не имело клинического значения.

Индинавир - одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который назначали по 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. *Метилпреднизолон* - азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона. *Мидазолам* - одновременное применение 500 мг азитромицина в течение 3 дней не оказывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики разовой дозы 15 мг мидазолама. *Нелфинавир* - применение нелфинавира вызывает повышение концентраций азитромицина в сыворотке крови. Хотя коррекция дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не рекомендуется, оправдан постоянный мониторинг известных побочных эффектов азитромицина. *Рифабутин* - одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина отмечали случаи нейтропении. Хотя нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинная связь с применением комбинации с азитромицином не была установлена. *Сильденафил* - у здоровых добровольцев-мужчин не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита. *Терфенадин* - в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о доказательствах взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось об единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие выявлено. *Теофиллин* - доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении азитромицина и теофиллина здоровыми добровольцами получено не было. *Триазолам* - одновременное применение азитромицина 500 мг в 1-й день и 250 мг во 2-й день с 0,125 мг триазолама во 2-й день не оказывало существенного влияния на фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с применением триазолама и плацебо. *Триметоприм/сульфаметоксазол* - одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с 1200 мг азитромицина на 7-й день существенно не влияло на C_{max}, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови были близки к концентрациям, которые отмечали в других исследованиях.

Особенности применения

Нет необходимости применять препарат в течение более продолжительного времени, чем рекомендуется, и изменять дозу для лиц пожилого возраста.

Необходимо соблюдать перерыв в 2 ч при одновременном применении антацидов.

Реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться после отмены лечения, (требуется специфическая терапия под наблюдением врача).

В случае пропуска приема дозы пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие - с интервалом в 24 ч.

Окончательно не установлена безопасность назначения азитромицина у детей и подростков младше 16 лет.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение препарата во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

С осторожностью следует назначать азитромицин больным с тяжелым нарушением функции почек и печени (зарегистрированы случаи молниеносного гепатита, который может привести к тяжелой печеночной недостаточности). В случае появления признаков и симптомов нарушения функции печени таких, как быстро развивающаяся астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, прием препарата следует прекратить и выполнить необходимые исследования пациента. Несмотря на то, что азитромицин слабее, чем эритромицин, ингибирует цитохром P450, требуется тщательный контроль состояния пациентов при одновременном назначении препаратов, метаболизирующихся в печени.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, получающим препараты спорыньи из-за возможности развития эрготизма.

Удлинение сердечной реполяризации и интервала Q-T, которые ассоциировались с риском развития сердечной аритмии и пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу «пируэт», отмечали при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлиненной сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам: с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала Q-T, которые в данный момент получают лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал Q-T, например антиаритмические препараты класса IA и III, цизаприд и терфенадин; с нарушением электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипوماгнемии; с клинически релевантными брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Как и при лечении любым другим антибиотиком, необходимо наблюдать за признаками развития суперинфекции из-за нечувствительных к препарату микроорганизмов, включая грибы.

О возникновении диареи, связанной с *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая азитромицин. Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными средствами подавляет нормальную флору кишечника, что приводит к усиленному росту *C. difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины A и B, имеющие значение в развитии CDAD. Гипертоксин, который продуцируют штаммы *C. difficile*, приводит к росту показателей заболеваемости и смертности, поскольку эти микроорганизмы могут быть рефрактерными к антимикробной терапии, что может привести к необходимости проведения колэктомии. CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собрать анамнез болезни, поскольку о возникновении CDAD сообщалось через 2 месяца после назначения антибактериальных средств.

Азитромицин эффективен против стрептококка, вызывающего заболевания ротоглотки, но нет данных, доказывающих его эффективность при острой ревматической лихорадке.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) отмечали 33% увеличение системной экспозиции с азитромицином.

Препарат может вызвать обострение симптомов миастении или привести к развитию миастенического синдрома.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении

автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами во время лечения препаратом.

Форма выпуска

По 6 капсул в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению в пачку.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.