



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СУМАРОМ ЛИО

Торговое название препарата: Сумаром Лио

Действующее вещество (МНН): азитромицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 флакон содержит:

активные вещества: азитромицин 500,00 мг (в виде азитромицина дигидрата 524,03 мг);

вспомогательные компоненты: лимонная кислота – 413,60 мг, натрия гидроксид – 130,00 мг, раствор натрия гидроксида 25% для корректировки pH.

Описание: белый или почти белый лиофилизат (порошок).

Фармакотерапевтическая группа: Системные антибиотики, макролиды.

Код АТХ: J01FA10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Азитромицин это макролидный антибиотик, который относится к группе азалидов. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий.

Механизм резистентности

Резистентность к азитромицину может быть наследственной или приобретенной. Существует три основных механизма резистентности у бактерий: изменение сайта-мишени, изменение транспорта антибиотиков и изменение антибиотика.

Полная перекрестная резистентность существует у *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Пограничные значения

EUCAST (Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности)

Патогены	Пограничное значение МПК (мг/л) ¹	
	Чувствительный (мг/л)	Резистентный (мг/л)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Группы А, В, С, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

¹ Эритромицин может быть использован для определения чувствительности перечисленных бактерий к другим макролидам (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин). Макролиды, которые вводятся в/в, являются активными в отношении *Legionella pneumophila* (Пограничное значение МПК эритромицина ≤ 1 мг/л для изолятов дикого типа). Макролиды применяют для лечения инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni* (Пограничное значение МПК эритромицина ≤ 4 мг/л для изолятов дикого типа). Азитромицин

предназначен для лечения инфекций, вызванных *S. typhi* (Пограничное значение МПК ≤ 16 мг/л для изолятов дикого типа) и *Shigella spp.*

² Взаимосвязь между МПК макролида к *H. influenzae* и клиническим исходом является слабой. Следовательно, пограничные значения для макролидов и родственных антибиотиков были установлены, чтобы категоризировать дикий тип *H. Influenza* как промежуточный.

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности требуется особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность препарата при лечении, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна.

Таблица чувствительности

Обычно чувствительные виды
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллинчувствительный <i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллинчувствительный <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Анаэробные бактерии
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
Другие микроорганизмы
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллинрезистентный
Врожденнорезистентные организмы
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i> Стафилококки MRSA, MRSE *
Анаэробные бактерии
Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

* Метициллинрезистентный золотистый стафилококк имеет очень высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и указан здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

Лечение внебольничной пневмонии

В открытом, несравнительном исследовании, пациенты получали азитромицин в виде в/в инфузии (в течение 2 - 5 дней), затем в виде пероральной дозы азитромицина (до заверше-

ния курса лечения продолжительностью в 7 - 10 дней) для лечения внебольничной пневмонии. Клинический показатель эффективности (лечение и улучшение) среди оцененных пациентов составил 88% в дни 10 - 14 после терапии и 86% через 4 - 6 недель.

В открытом, рандомизированном исследовании, не наблюдалась статистическая разница между результатами для азитромицина (в/в инфузия и затем пероральный прием) и результатами для цефуроксима (в/в инфузия и затем пероральный прием и эритромицином, при необходимости) для лечения внебольничной пневмонии.

В открытом несравнительном исследовании пациенты с внебольничной пневмонией с положительным диагнозом на *Legionella pneumophila* (серологическая группа 1) получили азитромицин в виде в/в инфузии и затем в виде перорального приема. Через 10 - 14 дней, 16 из 17 оцененных пациентов были классифицированы как клинически выздоровевшие и через 4 - 6 недель, 20 из 20 оцененных пациентов были классифицированы как клинически выздоровевшие.

Лечение воспаления тазовых органов, включая такие урогенитальные инфекции как эндометрит и сальпингит

Результаты открытого исследования показывают, что три разных схемы лечения (азитромицин в сравнении с азитромицином/ метронидазолом в сравнении с доксициклином, метронидазолом, цефокситином и пробеницидом, соответственно) были сопоставимы с точки зрения эффективности и безопасности у пациентов с острым воспалением тазовых органов.

В открытом сравнительном исследовании с участием пациентов с острым воспалением тазовых органов (сальпингит, эндометрит и др.), пациенты получили лечение либо пероральным азитромицином/азитромицином в виде в/в инфузии, либо азитромицином в виде в/в инфузии плюс внутривенным / пероральным метронидазолом, либо пероральным доксициклином плюс внутривенным/пероральным ко-амоксиклавом.

Эти схемы лечения были также сопоставимы с точки зрения эффективности и безопасности. Данные из этих исследований показали общий уровень клинического успеха (выздоровление и улучшение) в $\geq 97\%$ во всех группах лечения в конце лечения, с устранением $\geq 96\%$ патогенов. При последующем наблюдении $\geq 90\%$ патогенов были устранены.

Пациенты с воспалением тазовых органов, включенные в исследования, получили 500 мг азитромицина/сут в виде в/в инфузии (в течение не более 3 дней) и затем 250 мг перорального азитромицина/сут в течение общего периода лечения до 7 дней.

Фармакокинетика

Поглощение

У пациентов с негоспитальной пневмонией, ежедневно получавших в/в инфузии 500 мг азитромицина в течение 1 ч в концентрации 2 мг/мл, средняя $C_{max} \pm CO$ (стандартное отклонение) составляла $3,63 \pm 1,60$ мкг/мл, тогда как минимальная концентрация (24 ч) — $0,2 \pm 0,15$ мкг/мл, а AUC_{24} — $9,6 \pm 4,80$ мкг•ч/мл. У здоровых добровольцев, получавших в/в инфузию 500 мг азитромицина в течение 3 ч в концентрации 1 мг/мл, средняя C_{max} , минимальная концентрация (24 ч) и AUC_{24} составляли $1,14 \pm 0,14$ мкг/мл, $0,18 \pm 0,02$ мкг/мл и $8,03$ мкг•ч/мл соответственно.

Распределение

После перорального применения значительно более высокие уровни азитромицина выявлены в различных тканях, например в легких, миндалинах или предстательной железе, где концентрации азитромицина до 50 раз выше, чем в плазме крови. Высокие концентрации азитромицина зарегистрированы в ткани половых органов через 96 ч после 500 мг перорально примененного азитромицина в виде однократной дозы.

Метаболизм и выведение

Средний объем распределения составляет около 30 л/кг. $T_{1/2}$ — 2 - 4 дня как в плазме крови, так и в тканях.

Метаболизм осуществляется с помощью деметилирования, гидроксирования и гидролиза.

Клиренс в плазме составляет примерно 10 мл/сек. Основной путь выведения азитромицина — через почки. Высокие концентрации неизмененного вещества выявлены в желчи вместе с многочисленными микробиологически неактивными метаболитами. Примерно 12% в/в введенной дозы выводились в неизмененном виде с мочой в течение 3 дней после введения, основная часть — на протяжении первых 24 ч. Не выявлено различий фармакокинетики при дисфункции почек легкой степени (клиренс креатинина >40 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Нет фармакокинетических данных относительно использования азитромицина у пациентов с более тяжелой почечной недостаточностью. Не выявлено различий фармакокинетики при дисфункции печени легкой или умеренной степени.

Показания к применению

Сумаром Лио показан для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к азитромицину (см. раздел «Фармакодинамика»), в следующих условиях:

- внебольничная пневмония, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae*, у пациентов, которые нуждаются в первоначальной внутривенной терапии;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов таза, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Mycoplasma hominis* у пациентов, которые нуждаются в первоначальной внутривенной терапии.

Должны учитываться официальные руководства относительно соответствующего использования антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

- Внебольничная пневмония: вводят 500 мг азитромицина как в/в инфузия один раз в сутки в течение не менее 2 дней; затем принимают 500 мг азитромицина перорально один раз в сутки. Общий курс лечения составляет от 7 до 10 дней.

- инфекционно-воспалительные заболевания органов таза, включая такие урогенитальные инфекции как эндометрит и сальпингит: вводят 500 мг азитромицина как в/в инфузия один раз в сутки в течение 1-2 дней; затем 250 мг азитромицина один раз в сутки в течение 5-6 дней. Продолжительность курса лечения составляет 7 дней.

Необходимо соблюдать соответствующие клинические рекомендации, когда планируется переход от внутривенного введения к пероральному применению (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Пожилые

Нет необходимости в корректировке дозы у пожилых пациентов, которые нуждаются в терапии азитромицином.

Поскольку у пожилых пациентов возможно наличие проаритмогенных состояний, следует с осторожностью применять препарат из-за риска развития сердечных аритмий и желудочковой тахикардии типа "пируэт" (см. раздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность

Не рекомендуется корректировка дозы у пациентов с легкой до умеренной почечной недостаточностью (УГФ 10 - 80 мл/мин). Должна соблюдаться осторожность, когда азитромицин назначают пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (УГФ < 10 мл/мин) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Не рекомендуется корректировка дозы у пациентов с легкой до умеренной печеночной недостаточностью, но лекарственное средство должно использоваться с осторожностью у пациентов с серьезными болезнями печени (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Не были установлены эффективность и безопасность азитромицина в виде лиофилизата (порошка) для приготовления раствора для инфузий для лечения инфекций у детей и подростков.

Способ применения

После восстановления и разведения Сумаром Лио, его применяют посредством внутривенной инфузии.

Сумаром Лио 500 мг лиофилизат для приготовления раствора для инфузий следует применять следующим образом: в/в в течение 3-х часов при концентрации 1 мг/мл или в течение 1 часа при концентрации 2 мг/мл. Необходимо избегать введения в более высоких концентрациях из-за того, что реакции в месте введения препарата наблюдались у всех пациентов, которые получили концентрации выше, чем 2 мг/мл.

Рекомендуется, чтобы доза азитромицина в 500 мг, в виде лиофилизата (порошка) для приготовления раствора для инфузий, приготовленная согласно инструкциям по восстановлению и разведению, была введена как в/в инфузия в течение не менее 60 минут.

Препарат Сумаром Лио нельзя вводить в/в струйно или в/м!

Приготовление раствора для инфузии

Раствор для инфузий готовится в 2 этапа: восстановление и разведение.

Восстановление

4,8 мл воды для инъекций вводят во флакон с лиофилизатом (порошком) азитромицина 500 мг для получения 5 мл восстановленного раствора. Флакон встряхивают до полного растворения порошка. Один мл восстановленного раствора содержит 100 мг азитромицина. Восстановленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворимых частиц, в противном случае раствор не должен использоваться. Восстановленный раствор должен быть разведен перед применением.

Восстановленный раствор следует немедленно использовать для дальнейшего разведения.

Разведение

Раствор, содержащий 1,0 или 2,0 мг/мл азитромицина, получают путем добавления 5 мл восстановленного раствора азитромицина (100 мг/мл) в соответствующее количество любого из растворителей, перечисленных ниже:

- 0.9% раствора натрия хлорида,
- 5% раствора глюкозы или
- раствор Рингера.

Концентрация (мг/мл) конечного раствора для инфузий	Количество разбавителя (мл)	Время инфузии
1,0 мг/мл	500 мл	3 часа
2,0 мг/мл	250 мл	1 час

Приготовленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворимых частиц, в противном случае раствор не должен использоваться. Приготовленный разведенный раствор следует использовать немедленно.

Рекомендуется, чтобы доза азитромицина 500 мг, в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, разведенная как описано выше, вводилась как в/в инфузия в течение не менее 60 минут.

Азитромицин нельзя применять болюсно или в/м!

Побочные действия

Далее представлены побочные эффекты согласно системно-органному классу и частоте. Категории частоты представлены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$)

до <1/10); нечасто ($\geq 1/1,000$ до <1/100); редко ($\geq 1/10,000$ до <1/1,000); очень редко (<1/10,000) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой категории частоты, побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

Побочные эффекты, которые возможно связаны с азитромицином, на основании клинического опыта и послерегистрационного наблюдения:

Инфекции и инвазии

Нечасто: кандидоз, вагинальные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушения дыхания, ринит, оральная кандидоз.

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны системы крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения, нейтропения, эозинофилия.

Частота неизвестна: тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы

Нечасто: ангионевротический отек, реакции повышенной чувствительности.

Частота неизвестна: анафилактическая реакция (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны обмена веществ

Нечасто: анорексия.

Со стороны психики

Нечасто: нервозность, бессонница.

Редко: агитация.

Частота неизвестна: агрессивность, беспокойство, делирий, галлюцинации.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезия

Частота неизвестна: обмороки, судороги, гипестезия, повышение психомоторной активности, anosmia, агевзия, паросмия, миастения гравис (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны органа зрения

Нечасто: нарушения зрения.

Со стороны органа слуха

Нечасто: нарушение слуха, вертиго.

Частота неизвестна: снижение слуха включая глухоту и/или звон в ушах.

Со стороны сердца

Нечасто: пальпитация.

Частота неизвестна: трепетание/фибриляция желудочков (torsade de pointes, см. раздел «Особые указания»); аритмия (см. раздел Особые указания), включая желудочковую тахикардию; удлинение QT-интервала на ЭКГ (см. раздел Особые указания).

Со стороны сосудов

Нечасто: приливы.

Частота неизвестна: артериальная гипотензия.

Со стороны респираторной системы

Нечасто: диспноэ, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: диарея.

Часто: рвота, боль в животе, тошнота.

Нечасто: запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны.

Частота неизвестна: панкреатит, изменение цвета языка

Со стороны гепатобилиарной системы

Редко: нарушение функции печени, холестатическая желтуха.

Частота неизвестна: печеночная недостаточность (которая в редких случаях приводила к летальному исходу, см. раздел «Особые указания»), фульминантный гепатит, некротический гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз.

Редко: фоточувствительность, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Частота неизвестна: Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями.

Со стороны скелетно-мышечной системы

Нечасто: остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее.

Частота неизвестна: артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: дизурия, боль в почках.

Частота неизвестна: острая почечная недостаточность (ОПН), интерстициальный нефрит

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: маточное кровотечение, тестикулярные нарушения.

Общие нарушения и местные реакции

Часто: боль в месте инъекции, воспаление в месте инъекции.

Нечасто: отёк, астения, недомогание, утомляемость, отёк лица, боль в груди, гипертермия, боль, периферический отёк.

Лабораторные показатели

Часто: уменьшенное количество лимфоцитов; повышенное количество эозинофилов, сниженный уровень бикарбоната в крови; повышение уровня базофилов, моноцитов, нейтрофилов.

Нечасто: повышенный уровень АсАТ, АлАТ, билирубина, мочевины, креатинина в крови; изменения показателей калия в крови; повышение уровня ЩФ, хлорида, глюкозы, тромбоцитов; снижение уровня гематокрита; повышение уровня бикарбоната; отклонения от нормы уровня натрия.

Травмы и отравления

Нечасто: осложнения после процедур.

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

Со стороны обмена веществ

Часто: анорексия.

Со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия.

Нечасто: гипестезия.

Со стороны органа зрения

Часто: снижение зрения.

Со стороны органа слуха

Часто: глухота.

Нечасто: снижение слуха, звон в ушах.

Со стороны сердца

Нечасто: пальпитация.

Со стороны пищеварительного тракта

Очень часто: диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, жидкий стул.

Со стороны гепатобилиарной системы

Нечасто: гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: сыпь, зуд.

Нечасто: Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность.

Со стороны скелетно-мышечной системы

Часто: артралгия.

Общие нарушения и местные реакции

Часто: повышенная утомляемость.

Нечасто: астения, педомогапие.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину или к любому макролидному или кетолидному антибиотику, или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Тяжелые нарушения функции почек (КК < 40 мл/мин).

Тяжелые нарушения функции печени.

Одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

Детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Антациды

Пациентам не следует принимать азитромицин и антацид одновременно.

Цетиризин

У здоровых добровольцев при одновременном применении азитромицина в течение 5 дней с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не наблюдалось явлений фармакокинетического взаимодействия или существенных изменений интервала QT.

Диданозин

При одновременном применении суточных доз 1200 мг азитромицина с диданозином 400 мг/день у шести ВИЧ-положительных субъектов не выявлено влияния на фармакокинетику диданозина в равновесном состоянии по сравнению с плацебо.

Дигоксин и колхицин

Сообщалось, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин и колхицин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в плазме крови. Следовательно, при одновременном применении азитромицина и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в плазме крови. Необходим клинический мониторинг, а также возможно мониторинг плазменных концентраций дигоксина, при лечении азитромицином и после прекращения лечения.

Зидовудин

Одноразовые дозы 1000 или многократные дозы азитромицина 1200 мг и 600 мг имели незначительный эффект на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах в периферическом кровообращении. Клиническая значимость этих данных неясна, но может быть полезной для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считают, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия, которое существует с эритромицином и другими макролидами. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию цитохрома P450 посредством цитохром-метаболитного комплекса.

Производные алкалоидов спорыньи (Эрготамин)

Одновременное введение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется. Проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и следующих препаратов, метаболизм которых в значительной степени происходит с участием цитохрома P450.

Аторвастатин

Одновременное применение аторвастатина (10 мг/сут) и азитромицина (500 мг/сут) не вызвало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основании анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы).

Карбамазепин

В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин не выявил значительного влияния на уровни в плазме крови карбамазепина или его активных метаболитов.

Циметидин

В фармакокинетическом исследовании влияния однократной дозы циметидина, принятой за 2 ч до приема азитромицина, на фармакокинетику азитромицина никаких изменений фармакокинетики азитромицина не отмечено.

Пероральные кумариновые антикоагулянты

В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, назначенного здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период получены сообщения о потенцировании антикоагулянтного эффекта после сочетанного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, применяющим пероральные антикоагулянты кумаринового ряда.

Циклоспорин

Следует соблюдать осторожность перед принятием решения об одновременном применении этих лекарственных средств.

Если комбинированное лечение необходимо, нужно проводить тщательный мониторинг уровня циклоспорина и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренз

Одновременное применение однократной дозы азитромицина 600 мг и эфавиренза 400 мг ежедневно в течение 7 дней не вызвало какого-либо клинически существенного фармакокинетического взаимодействия.

Флуконазол

Одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не приводит к изменению фармакокинетики однократной дозы флуконазола 800 мг. Общая экспозиция и $T_{1/2}$ азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако отмечалось клинически незначительное снижение C_{max} (18%) азитромицина.

Индинавир

Одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не вызывает статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который принимают в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Метилпреднизолон

В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев азитромицин существенно не влиял на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам

У здоровых добровольцев сочетанное применение азитромицина 500 мг в течение 3 дней не вызвало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама (одноразовая доза 15 мг).

Нелфинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесных концентрациях (750 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных явлений не отмечено, соответственно, нет необходимости в коррекции дозы.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрации этих препаратов в плазме крови. Нейтропения отмечалась у лиц, одновременно применявших азитромицин и рифабутин. Хотя нейтропения была ассоциирована с применением рифабутина, причинная связь с сочетанным приемом азитромицина не установлена (см. раздел «Побочные действия»).

Силденафил

У обычных здоровых добровольцев мужского пола не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут в течение 3 дней) на значение AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин

В фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях нельзя исключить возможность такого взаимодействия полностью, однако нет специальных данных о наличии такого взаимодействия.

Теофиллин

Нет данных о клинически существенном фармакокинетическом взаимодействии при одновременном применении азитромицина и теофиллина у здоровых добровольцев.

Триазолам

В исследовании с участием 14 здоровых добровольцев, сочетанное применение азитромицина 500 мг в первый день и азитромицина 250 мг с 0,125 мг триазолама на второй день существенно не влияло на все фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с триазоламом и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола двойной концентрации (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7-е сутки не проявляло существенного влияния на C_{max} , общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Значения концентраций азитромицина в плазме крови соответствовали зафиксированным в других исследованиях.

Особые указания

Повышенная чувствительность

Как и в случае с эритромицином и другими макролидными антибиотиками, сообщалось об единичных серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в единичных случаях — с летальным исходом), дерматологические реакции, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (в единичных случаях — с летальным исходом) и лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями. Некоторые из этих реакций, вызванных азитромицином, обусловили рецидивирующие симптомы и требовали более длительного наблюдения и лечения.

При развитии аллергической реакции, необходимо прекратить применение препарата и начать соответствующую терапию. Доктор должен знать, что аллергические симптомы могут появиться повторно, когда прекращается симптоматическое лечение.

Гепатотоксичность

Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, следует осторожно назначать азитромицин пациентам с серьезными заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита при приеме азитромицина, вызывающего опасную для жизни печеночную недостаточность (см. раздел «Побочные действия»). Возможно, неко-

торые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли другие гепатотоксические лекарственные средства.

Необходимо проводить незамедлительно анализы/пробы функции печени в случае развития признаков и симптомов дисфункции печени, например астении, которая быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией. В случае выявления нарушения функции печени применение азитромицина следует прекратить.

Производные спорыньи

У пациентов, принимающих производные спорыньи, одновременное применение макролидных антибиотиков приводит к быстрому развитию эрготизма. Отсутствуют данные о возможности взаимодействия между производными спорыньи и азитромицином. Однако из-за теоретической возможности эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Удлинение интервала QT

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышавшее риск развития сердечной аритмии и трепетания/фибрилляции желудочков (*torsade de pointes*), отмечалось при лечении другими макролидными антибиотиками. Нельзя полностью исключить аналогичный эффект при применении азитромицина у пациентов с повышенным риском возникновения удлинения сердечной реполяризации (см. раздел «Побочные действия»); поэтому следует соблюдать осторожность при лечении пациентов:

- с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- в настоящее время проходящих лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, увеличивают интервал QT, например антиаритмические препараты классов Ia и III, цизаприд и терфенадин;
- с нарушением электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмией;
- с клинически релевантной брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Суперинфекция

Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется проводить наблюдение по признакам суперинфекции, вызванной нечувствительными организмами, включая грибы.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

При приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин, сообщалось о *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (CDAD), серьезность которой варьировала от слабовыраженной диареи до колита с летальным исходом. *C. difficile* продуцирует токсины A и B, обуславливающие развитие CDAD. Штаммы *C. difficile*, продуцирующие гипертоксины, являются причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и потребовать проведения колэктомии. Необходимо рассмотреть возможность развития CDAD у всех пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Требуется тщательное ведение истории болезни, поскольку, как сообщалось, CDAD возможна в течение 2 месяцев после приема антибактериальных препаратов. Необходимо учесть приостановление терапии азитромицином и применение лечения, специфического для *C. difficile*.

Почечная недостаточность

У пациентов с серьезной дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин) отмечалось увеличение системной экспозиции азитромицина на 33% (см. раздел Фармакокинетика).

Миастении гравис

Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, получающих терапию азитромицином (см. раздел «Побочные действия»).

Безопасность и эффективность в/в инфузии азитромицина для лечения инфекций у детей не установлены.

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium avium complex* у детей не установлены.

Азитромицин (азитромицин в виде лиофилизата (порошка) для раствора для инфузий) необходимо восстанавливать и разбавлять согласно инструкции и применять в виде в/в инфузии в течение не менее 60 мин.

Нельзя применять препарат в виде в/в болюса или в/м инъекции (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Это лекарственное средство содержит 115 мг натрия в каждом флаконе, что эквивалентно 5,7% от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы потребления 2 г натрия для взрослых

Применение при беременности и период лактации

Беременность

Безопасность азитромицина не подтверждена в отношении применения действующего вещества в период беременности. Поэтому азитромицин следует назначать в период беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Поскольку неизвестно если азитромицин может иметь побочные эффекты на ребенка, кормление грудью следует прекратить во время лечения азитромицином.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет доказательств того, что азитромицин может повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Передозировка

Побочные эффекты, развивающиеся при приеме препарата в дозах выше рекомендованных, подобны тем, что возникают при применении обычных терапевтических доз. В случае передозировки при необходимости рекомендуется проведение общих симптоматических и поддерживающих лечебных мероприятий.

Форма выпуска

Флакон из стекла типа I, закрытый резиновой пробкой и алюминиевой крышкой с пластмассовым диском.

Размер упаковки: 1 или 5 флаконов.

Условия хранения

Не вскрытый флакон с лиофилизатом: хранить при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Не вскрытый флакон с лиофилизатом: 2 года.

После истечения срока годности не применять.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель лекарственного средства

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Ул. Ероилор №1А, Отопень, уезд Ильфов, 075100, Румыния

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

«К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.»

100080, г. Ташкент, ул. Ниёзбек йули, 2.

Тел.: +99871 2349450