

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению**  
**(для специалистов)**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА****СУМАМЕД®**, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

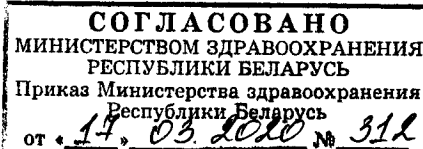
Международное непатентованное название: Азитромицин, Azithromycin

**2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится: *активное вещество*: 125 мг азитромицина дигидрата;*вспомогательные вещества*: ядро – кальция фосфат двузамещенный безводный, гипромеллоза, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, магния стеарат и оболочка – гипромеллоза, краситель индигодин (E 132), полисорбат 80, титана диоксид (E 171), тальк.**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

таблетки, покрытые оболочкой, светло-голубого цвета, круглой формы, с двояковыпуклыми поверхностями, обозначением «PLIVA» на одной и «125» на другой стороне.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

АТХ: J01FA10.

**4.1. Показания к применению**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит).

Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, внебольничная бактериальная пневмония, в том числе пневмония, вызванная атипичными возбудителями).

Инфекции среднего уха (острый средний отит).

Инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая кольцевидная эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго, вторичная пиодермия.

Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

**4.2. Способ применения и дозы**

Таблетки, покрытые оболочкой, Сумамед 125 мг можно принимать независимо от приема пищи. Сумамед таблетки 125 мг принимается внутрь один раз в сутки.

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

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

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

При заболеваниях желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: 20 мг/кг массы тела в день, в комбинации с антисекреторными препаратами и другими лекарственными средствами, по назначению врача.

*Детская популяция:*

Таблетки Сумамед 125 мг, покрытые оболочкой, также применяются у детей с массой тела более 45 кг. Для этой группы детей (с массой тела более 45 кг) рекомендуются дозы как для взрослых.

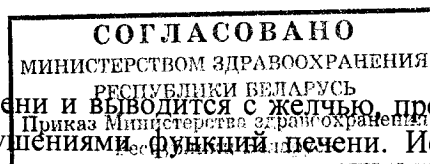
Для детей с массой тела менее 45 кг рекомендуется использовать другие фармацевтические препараты, с более подходящей для детей лекарственной формой выпуска, например, Сумамед порошок для приготовления пероральной суспензии.

*Недостаточность почечной функции*

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

*Недостаточность печеночной функции*

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени. Испытания лечения азитромицином у этих пациентов не проводились.



*Пожилые люди*

В пожилом возрасте используется такая же доза, как и у взрослых. Поскольку пожилые пациенты могут быть пациентами с проаритмическими состояниями, рекомендуется соблюдать особую осторожность в отношении риска развития сердечной аритмии и двунаправленной желудочковой тахикардии (см. Раздел "Меры предосторожности").

**4.3. Противопоказания**

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидным и кетолидным антибиотикам и вспомогательным компонентам препарата.

Из-за теоретической возможности эрготизма, азитромицин не должен применяться одновременно с производными эрготамина.

**4.4. Меры предосторожности**

*Гиперчувствительность:* как и при применении эритромицина и других макролидов, были получены сообщения о развитии редких тяжелых аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию, реакции со стороны кожи, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции на лекарственное средство с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Применение азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Если развивается аллергическая реакция, необходимо немедленно прекратить прием азитромицина и начать соответствующее лечение. Врачу необходимо знать, что возможно повторное развитие симптомов аллергических реакций после прекращения симптоматического лечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

*Нарушения функции печени:* поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, Сумамед следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. При лечении азитромицином были зарегистрированы случаи

молниеносного гепатита, который может привести к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут иметь ранее существовавшие заболевания печени или могут принимать другие гепатотоксические препараты.

Азитромицин следует использовать с осторожностью у больных с тяжелыми заболеваниями печени. Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии. При наличии признаков дисфункции печени, лечение азитромицином ~~следует прекратить~~.

*Эрготамин:* у пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов, ускорился эрготизм. Нет данных о возможности взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицином. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно.

*Вторичная инфекция:* как и в случае с другими антибиотиками, рекомендован мониторинг признаков вторичных инфекций нечувствительных организмов, включая грибки.

*Clostridium difficile-ассоциированная диарея:* диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьироваться от легкой диареи до фатального колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*.

Инфекцию, связанную с *Clostridium difficile*, следует рассматривать у всех пациентов с диареей после приема антибиотиков. Это требует тщательного сбора анамнеза, потому что диарея, связанная с *Clostridium difficile*, может развиваться в течение двух месяцев после применения антибактериальных средств.

*Нарушение функции почек:* у больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) системное воздействие азитромицина было зафиксировано на 33 % больше. Следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (СКФ 10 – 80 мл/мин). Следует проявлять осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

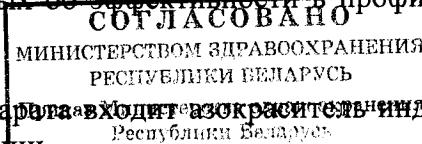
*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* удлинение реполяризации и QT-интервала сердца, которое несет в себе риск развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии, были зарегистрированы при лечении макролидами, включая азитромицин. Поскольку существует повышенный риск развития желудочковой аритмии (включая пируэтную желудочковую тахикардию), которая может привести к остановке сердца, азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с существующими проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пожилых людей), такими как:

- наследственный или приобретенный удлиненный интервал QT;
- одновременная терапия другими лекарственными средствами, которые, как известно, продлевают интервал QT, такими как антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол); цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;
- нарушения электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмии;

- клинически значимая брадикардия, сердечная аритмия или тяжелая сердечная недостаточность.

Сообщалось об обострении симптомов миастении или нового миастенического синдрома, у пациентов, получавших терапию азитромицином.

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



*Вспомогательные вещества:* в состав препарата входит азокраситель индиготин (E 132), который может вызвать аллергические реакции.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### *Антациды*

Антациды замедляют абсорбцию азитромицина. Рекомендуется соблюдать интервал (не менее двух часов) между приемом препарата и антацида.

##### *Цетиризин*

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

##### *Диданозин*

Одновременное применение азитромицина при дневной дозе 1200 мг и диданозина у 6 испытуемых не повлияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

##### *Дигоксин (субстрат Р-гликопротеина)*

Поскольку имеются данные об изменении метаболизма дигоксина у больных, которые принимают макролидные антибиотики, при их одновременном приеме нужна осторожность. Следует учитывать, что одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина с Р-гликопротеиновыми субстратами, такими как дигоксин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке.

##### *Зидовудин*

Азитромицин при однократном приеме в дозе в 1000 мг и при многократных дозах 1200 мг или 600 мг не оказывал влияние на фармакокинетику зидовудина и его метаболитов.

Однако применение азитромицина увеличивало концентрацию фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарных клетках периферического кровотока. Клиническая значимость этих результатов не ясна, но может быть полезным для пациентов.

##### *Производные эрготамина*

Из-за теоретической возможности проявления эрготизма нельзя применять азитромицин вместе с производными эрготамина.

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома P450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отличие от эритромицина и других макролидов. Были проведены исследования фармакокинетических взаимодействий между азитромицином и следующими препаратами:

*Аторвастатин*

При одновременном применении аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки), азитромицин не оказывал влияние на концентрацию аторвастатина в плазме. Тем не менее, в постмаркетинговом периоде случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, принимающих азитромицин со статинами.

*Карбамазетин*

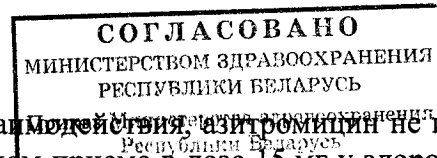
В фармакокинетических исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, азитромицин не оказывал существенного влияния на уровень карбамазепина или его активного метаболита в плазме.

*Циметидин*

При приеме циметидина за два часа до приема азитромицина не наблюдались изменения в фармакокинетике азитромицина.

*Пероральные антикоагулянты кумарина*

В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при однократном приеме в дозе 15 мг у здоровых пациентов. В пострегистрационный период наблюдали усиление антикоагулянтного эффекта производных кумарина при совместном применении с азитромицином. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует рассмотреть вопрос о более частом контроле протромбинового времени, когда азитромицин принимается пациентами, принимающими антикоагулянты кумарина.

*Циклоспорин*

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые получали суточную дозу азитромицина по 500 мг перорально в течение 3 дней и которые впоследствии принимали однократную дозу 10 мг/кг циклоспорина перорально,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  значения циклоспорина были значительно увеличены. Поэтому одновременно эти препараты следует применять с осторожностью. Если требуется одновременный прием этих препаратов, следует контролировать уровень циклоспорина и корректировать дозу соответственно.

*Эфавиренц*

Совместный прием одной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

*Флуконазол*

Одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетики однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая концентрация и период полувыведения азитромицина не изменились при одновременном применении флуконазола. Тем не менее, было отмечено, клинически незначительное снижение  $C_{max}$  (18 %) азитромицина.

*Индинавир*

Одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не оказывает существенного влияния на фармакокинетику индинавира при приеме в дозе 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней.

*Метилпреднизолон*

При фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых пациентов азитромицин не имел значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

#### *Мидазолам*

У здоровых пациентов одновременный прием азитромицина 500 мг ежедневно в течение 3 суток не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама при приеме однократно 15 мг.

#### *Нелфинавир*

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в (750 мг три раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина в равновесном состоянии. Не было выявлено никаких клинически значимых побочных эффектов. Нет необходимости корректировать дозу.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### *Рифабутин*

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина у пациентов наблюдалась нейтропения. Нейтропения связана с применением рифабутина, причинная связь при приеме в сочетании с азитромицином не установлена.

#### *Силденафил*

Не было выявлено никаких доказательств влияния азитромицина (при приеме 500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и  $C_{max}$  силденафила или его основных метаболитов в крови.

#### *Терфенадин*

Не выявлено взаимодействие терфенандина и азитромицина. В некоторых случаях такое взаимодействие невозможно полностью исключить. И все же доказательств такой реакции нет. Как и при применении других макролидов одновременно применять азитромицин и терфенандин нужно с осторожностью.

#### *Теофилин*

Азитромицин не влиял на фармакокинетику теофилина у здоровых добровольцев. Одновременное применение теофилина и других макролидных антибиотиков иногда приводило к повышению концентрации теофилина в сыворотке крови.

#### *Триазолам*

Одновременное применение азитромицина 500 мг на 1-ый день и 250 мг на 2-ой день и 0,125 мг триазолама на 2-й день у 14 здоровых пациентов, не оказало существенного влияния на фармакокинетические параметры триазолама по сравнению с одновременным приемом триазолама и плацебо.

#### *Триметоприм/сульфаметоксазол*

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

#### **4.6. Беременность и лактация**

Исследования препарата у беременных женщин не проводились. Тестирование репродуктивной безопасности у животных показало, что азитромицин проходит через плаценту, но тератогенных эффектов не вызывает. Азитромицин следует использовать во время беременности только, если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.

Сообщалось, что азитромицин выделяется с грудным молоком, но отсутствуют контролируемые клинические испытания по грудному вскармливанию, нацеленные на характеристику фармакокинетики секретиции азитромицина в грудное молоко. Следует прервать кормление на период приема азитромицина. Кормление может быть возобновлено через 2 дня после прекращения приема.

В исследованиях фертильности на крысах наблюдалось снижение частоты беременности после азитромицина. Важность этих результатов для людей не известна.

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

Специальные исследования о влиянии азитромицина на способность управления транспортом и работу с механизмами не проводились. Однако при осуществлении данных видов деятельности, требующих повышенного внимания, нужно учитывать возможность развития побочных эффектов (сонливость, судороги, бред, галлюцинации, головокружения, обмороки), которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

#### 4.8. Побочное действие

В таблице указаны побочные действия, зафиксированные во время клинических испытаний и после регистрации препарата, они представлены по системно-органному классам и частоте проявления.

Побочные действия классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочные действия в каждой группе в отношении частоты указываются по шкале от более частых к менее частым.

Побочные действия, которые возможно или вероятно связаны с азитромицином, отмеченные во время клинических испытаний или в постмаркетинговый период следующие:

Системно-органные классы	Побочные действия	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Кандидоз, оральная кандидоз, вагинальная инфекция, фарингит, грибковые инфекции, бактериальные инфекции, гастроэнтерит, респираторный дистресс	Нечасто
	Псевдомембранозный колит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения	Нечасто
	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Отек Квинке	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона, синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром)	Редко

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

	Анафилактические реакции	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия	Нечасто
Психические нарушения	Невроз, бессонница	Нечасто
	Беспокойство	Редко
	Агрессивность, тревожность, галлюцинации, делирий	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, парестезия, дисгевзия	Часто
	Гипестезия, головокружение, сонливость, бессонница	Нечасто
	Синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросомния, тяжелая псевдопаралитическая миастения, галлюцинации, делирий	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушение органа слуха и лабиринта	Глухота	Часто
	Нарушения слуха, шум в ушах	Нечасто
	Головокружение	Редко
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	Нечасто
	Пируэтная желудочковая тахикардия, аритмия, в том числе вентрикулярная тахикардия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Нечасто
	Гипотензия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ, носовое кровотечение	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм	Очень часто
	Рвота, диспепсия	Часто
	Гастрит, запор, анорексия, дисфагия, сухость во рту, стоматит, отрыжка, гиперсаливация	Нечасто
	Панкреатит, обесцвеченный язык	Частота неизвестна
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	Фульминантный гепатит	Нечасто
	Нарушения работы печени	Редко
	Печеночная недостаточность, иногда фатальная, гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд, дерматит, сухость кожи, гипергидроз, крапивница	Нечасто
	Фоточувствительность, 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Часто
	Миалгии, остеоартрит, боли в спине, шее	Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Метроррагия, нарушение функции яичек	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия, боли в области почек	Нечасто
	Острое нарушение функций почек, интерстициальный нефрит	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость	Часто
	Боль в груди, отек, слабость, астения, гипертермия	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов в крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови	Часто
	Увеличение уровня АСТ, АЛТ, увеличение содержания билирубина, увеличение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменения количества калия в сыворотке крови, увеличение количества базофилов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в крови; щелочной фосфатазы, хлоридов, ионов водорода, глюкозы, изменения концентрации натрия, уменьшение гематокрита	Нечасто
	Увеличение интервала QT на ЭКГ	Частота неизвестна

#### Сообщения о 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 и неэффективности лекарственных препаратов.

#### 4.9. Передозировка

Побочные эффекты, наблюдаемые при дозах, превышающих рекомендуемые, были аналогичны тем, которые наблюдались после обычных доз.

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

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

#### 5.1. Фармакодинамика

### Механизм действия

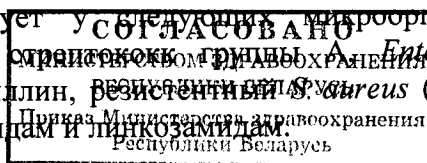
Сумамед является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азалиды. Молекула конструирована добавлением атома кислорода к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое название азитромицина: 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Молекулярный вес составляет 749,0.

Механизм действия азитромицина – связывание с 50 S единицей рибосом, что препятствует синтезу бактериальных белков и транслокации пептидов.

### Механизм резистентности

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

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



### Предельные концентрации (Breakpoints)

Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) по данным EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01, www.eucast.org*) представлены в таблице:

Наименование микроорганизмов	Предельные концентрации, связанные с типом (S≤/R>)	
	Чувствителен (S)	Резистентен (R)
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Sreptococcus</i> A, B, C, G <sup>1</sup>	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Sreptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Haemophilis influenza</i> <sup>2</sup>	Примечание 2	
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	< 0,25 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoea</i> <sup>3</sup>	Примечание 3	

1 – для определения чувствительности к азитромицину можно использовать эритромицин.

2 – Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высоких показателей самопроизвольного излечения. В случае необходимости тестирования какого-либо макролида против этого вида следует использовать эпидемиологические пороги (ECOFF) для выявления штаммов с приобретенной резистентностью. ECOFF для азитромицина 4 мг/л.

3 – Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. Для целей тестирования с целью выявления приобретенных механизмов резистентности ECOFF составляет 1 мг/л.

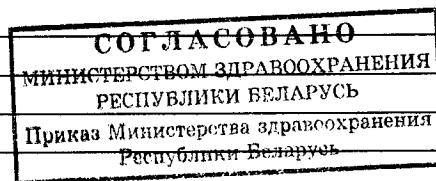
### Чувствительность

Частота появления приобретенной резистентности может отличаться для отдельных видов микроорганизмов как географически, так и со временем, и локальная информация о резистентности была бы очень желательна, особенно при лечении тяжелых форм инфекции. Нужно посоветоваться со специалистом, когда частота появления приобретенной резистентности такова, что под вопросом становится само применение лекарства при некоторых видах инфекций.

### Антимикробный спектр азитромицина

ОБЫЧНО ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Аэробные грамположительные микроорганизмы
<i>Staphylococcus aureus</i>
Метициллин – чувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пенициллин – чувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы
<i>Haemophilis influenzae</i>
<i>Haemophilis parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurela multocida</i>
Анаэробные микроорганизмы
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Другие микроорганизмы
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>МИКРООРГАНИЗМЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОБРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ</b>
Аэробные грамположительные микроорганизмы
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
обладающие промежуточной чувствительностью и устойчивостью к пенициллину
<b>ЕСТЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ</b>
Аэробные грамположительные микроорганизмы
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus MRSA, MRSE*</i>
Анаэробные микроорганизмы
<i>Bacteroidis fragilis</i> группа



\* метициллин-резистентные стафилококки имеют высокую частоту проявления приобретенной резистентности к макролидам и здесь указаны, потому что они редко чувствительны к азитромицину.

Согласно результатам оценки проведенных исследований у детей использование азитромицина не рекомендуется при лечении малярии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с препаратами на основе хлорохина или артемизинина, поскольку преимуществ при использовании азитромицина перед препаратами для лечения малярии в терапии неосложненной малярии не установлено.

## 5.2. Фармакокинетика

### Абсорбция

Биодоступность после орального приема составляет 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после приема препарата через 2–3 часа.

### Распределение

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

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

Среднее значение объема распределения азитромицина в состоянии динамического равновесия (V<sub>Vss</sub>) составляет 31 л/кг.

**Выведение**

Окончательное время полувыведения азитромицина из сыворотки соответствует времени полувыведения азитромицина из тканей и составляет 2–4 дня. Около 12 % введенного внутривенно азитромицина выделяется неизменным в мочу в течение 3 дней. Особенно большие концентрации неизменного азитромицина выделяются через желчь. В желчи обнаружено 10 метаболитов, получившихся в результате N- и O-деметилирования, гидроксирования дезозамина и агликонового кольца, а также расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение ВЭЖХ и микробиологического метода показывает то, что метаболиты не являются микробиологически активными. При исследованиях на животных обнаружены большие концентрации азитромицина в фагоцитах. Большие концентрации азитромицина освобождаются во время активного фагоцитоза, поэтому в исследованиях на животных в воспалительном очаге были обнаружены высокие концентрации азитромицина.

**Почечная недостаточность**

У пациентов с выраженным нарушением функции почек (СКФ  $\leq 10$  мл/мин) отмечается повышение  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-120}$  на 61 % и 33 % соответственно при приеме азитромицина в дозе 1 г. При легком и умеренном нарушении функции почек (СКФ от 10 мл/мин до 80 мл/мин)  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-120}$  были повышены на 5,1 % и 4,2 % соответственно.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь

**Печеночная недостаточность:**

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

**Пожилые пациенты:**

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

**Дети:**

У детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет назначение азитромицина в дозе 10 мг/кг в первый день и 5 мг/кг во 2–5 дни приводило к достижению  $C_{\max}$  на уровне несколько меньшем, чем у взрослых – 0,244 мкг/л. После трехдневного режима дозирования (по 10 мг/кг) у детей в возрасте от 6 до 15 лет  $C_{\max}$  составляла 0,383 мкг/л.

**5.3. Доклинические исследования безопасности лекарственного средства**

Исследования токсичности препарата показали, что животные в основном хорошо переносят азитромицин.

При использовании у животных доз азитромицина в 40 раз превышающих терапевтическую дозу, наблюдался обратимый фосфолипидоз, как правило без токсикологического эффекта.

Сумамед не вызывает токсических проявлений при приеме в терапевтических дозах.

Канцерогенность азитромицина не исследовалась, учитывая короткий срок его применения при лечении человека и отсутствие проявлений мутагенного потенциала.

Азитромицин не проявлял мутагенный потенциал в стандартных *in vitro* и *in vivo* исследованиях.

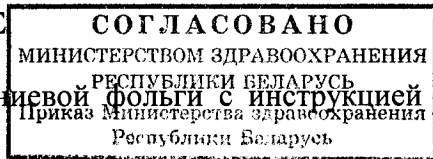
Эмбриотоксичность исследовалась у мышей и крыс. Тератогенных воздействий азитромицина отмечено не было. Вместе с тем, у беременных крыс, которые принимали  $\geq 100$  мг/кг азитромицина ежедневно, зафиксировано уменьшение прибавления в весе

самок и небольшая задержка оссификации у плодов, а при дозе  $\geq 50$  мг/кг – замедление физического развития и рефлексного поведения потомства. Неонатальное исследование у крыс и собак не показало повышенной чувствительности потомства к препарату относительно взрослых животных того же вида.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 6.1. Упаковка:

6 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги с инструкцией по применению в картонной коробке.



### 6.2. Условия хранения:

Хранить при температуре (15–25 °С).

Хранить в недоступном для детей месте.

### 6.3. Срок годности:

3 года (обозначен на упаковке).

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

### 6.4. Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту.

### 6.5. Производитель:

ПЛИВА Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Хорватия.

### 6.6. Представительство производителя в Республике Беларусь:

Телефон/факс: +375(17) 218-14-84;

Для обращений, связанных с возникновением нежелательных реакции, e-mail: Safety.Belarus@tevapharm.com;

Для запроса медицинской информации e-mail: [medinfo.belarus@teva.by](mailto:medinfo.belarus@teva.by).

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению**  
**(для специалистов)**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА****СУМАМЕД®**, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Международное непатентованное название: Азитромицин, Azithromycin

**2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

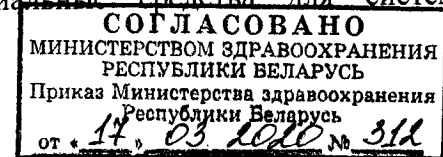
в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится: активное вещество: 500 мг азитромицина дигидрата;

*вспомогательные вещества:* ядро – кальция фосфат двузамещенный безводный, гипромеллоза, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, магния стеарат и оболочка – гипромеллоза, краситель индиготин (E 132), полисорбат 80, титана диоксид (E 171), тальк.**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

таблетки, покрытые оболочкой, светло-голубого цвета, продолговатой формы, с двояковыпуклыми поверхностями, обозначением «PLIVA» на одной и «500» на другой стороне.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

АТХ: J01FA10.

**4.1. Показания к применению**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит).

Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, внебольничная бактериальная пневмония, в том числе пневмония, вызванная атипичными возбудителями).

Инфекции среднего уха (острый средний отит).

Инфекции кожи и мягких тканей: обыкновенные угри средней степени тяжести, мигрирующая кольцевидная эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго, вторичная пиодермия.

Инфекции, передающиеся половым путем, вызванные *Chlamydia trachomatis* (неосложненный уретрит, цервицит).Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

**4.2. Способ применения и дозы**

Сумамед таблетки 500 мг принимаются внутрь один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи, не разжевывая.

Взрослые, в том числе пожилые пациенты и дети весом более 45 кг:

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

При неосложненных формах *acne vulgaris*: Курсовая доза составляет 6 г. Первые 3 дня назначают по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день, в последующие 9 недель – по 1 таблетке 500 мг

1 раз в неделю, причем во вторую неделю таблетку принимают через 7 дней после предшествующего приема.

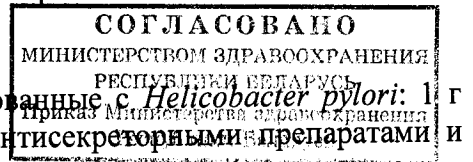
При мигрирующей кольцевидной эритеме: 1 г (2 таблетки по 500 мг одновременно) в первый день и по 500 мг ежедневно один раз в сутки со второго по пятый день.

При инфекциях, передаваемых половым путем:

*Неосложненный уретрит/цервицит* – 1 г однократно.

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

Таблетки азитромицина по 500 мг можно назначать детям с массой тела более 45 кг.



#### *Недостаточность почечной функции*

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

#### *Недостаточность печеночной функции*

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени. Испытания лечения азитромицином у этих пациентов не проводились.

#### *Пожилые люди*

В пожилом возрасте используется такая же доза, как и у взрослых. Поскольку пожилые пациенты могут быть пациентами с проаритмическими состояниями, рекомендуется соблюдать особую осторожность в отношении риска развития сердечной аритмии и двунаправленной желудочковой тахикардии (см. Раздел “Меры предосторожности”).

### **4.3. Противопоказания**

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидным и кетолидным антибиотикам и вспомогательным компонентам препарата.

Из-за теоретической возможности эрготизма, азитромицин не должен применяться одновременно с производными эрготамина.

### **4.4. Меры предосторожности**

*Гиперчувствительность:* как и при применении эритромицина и других макролидов, были получены сообщения о развитии редких тяжелых аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию, реакции со стороны кожи, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции на лекарственное средство с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Применение азитромицина приводит к рецидиву симптомов некоторых вышеуказанных реакций, что требует более длительного периода наблюдения и лечения.

Если развивается аллергическая реакция, необходимо немедленно прекратить прием азитромицина и начать соответствующее лечение. Врачу необходимо знать, что возможно повторное развитие симптомов аллергических реакций после прекращения симптоматического лечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

*Нарушения функции печени:* поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, Сумамед следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. При лечении азитромицином были зарегистрированы случаи

молниеносного гепатита, который может привести к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Следует учитывать, что некоторые пациенты могут иметь ранее существовавшие заболевания печени или могут принимать другие гепатотоксические препараты.

Азитромицин следует использовать с осторожностью у больных с тяжелыми заболеваниями печени. Необходимо провести проверку функции печени при появлении симптомов дисфункции, таких, как быстрое развитие астении, связанной с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии. При наличии признаков дисфункции печени, лечение азитромицином следует прекратить.

*Эрготамин:* у пациентов, получавших производные эрготамина, при одновременном применении некоторых антибиотиков-макролидов ускорился эрготизм. Нет данных о возможности взаимодействия между препаратами спорыньи и азитромицином. Однако, поскольку существует теоретическая возможность эрготизма, азитромицин и производные эрготамина не должны применяться одновременно.

*Вторичная инфекция:* как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется мониторинг признаков вторичных инфекций нечувствительных организмов, включая грибки.

*Clostridium difficile-ассоциированная диарея:* диарея, связанная с организмами *Clostridium difficile*, была отмечена при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин. Степень тяжести может варьироваться от легкой диареи до фатального колита. Антибактериальная терапия изменяет нормальную кишечную микрофлору и приводит к чрезмерному росту организма *C. difficile*.

Инфекцию, связанную с *Clostridium difficile*, следует рассматривать у всех пациентов с диареей после приема антибиотиков. Это требует тщательного сбора анамнеза, потому что диарея, связанная с *Clostridium difficile*, может развиваться в течение двух месяцев после применения антибактериальных средств.

*Нарушение функции почек:* у больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) системное воздействие азитромицина было зафиксировано на 33 % больше. Следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (СКФ 10 – 80 мл/мин). Следует проявлять осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* удлинение реполяризации и QT-интервала сердца, которое несет в себе риск развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии, были зарегистрированы при лечении макролидами, включая азитромицин. Поскольку существует повышенный риск развития желудочковой аритмии (включая пируэтную желудочковую тахикардию), которая может привести к остановке сердца, азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с существующими проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пожилых людей), такими как:

- наследственный или приобретенный удлиненный интервал QT;
- одновременная терапия другими лекарственными средствами, которые, как известно, продлевают интервал QT, такими как антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол); цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;
- нарушения электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмии;

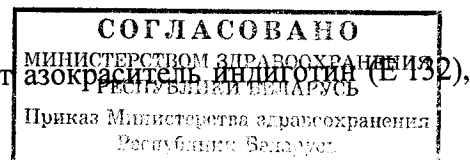


- клинически значимая брадикардия, сердечная аритмия или тяжелая сердечная недостаточность.

Сообщалось об обострении симптомов миастении или нового миастенического синдрома, у пациентов, получавших терапию азитромицином.

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

*Вспомогательные вещества:* в состав препарата входит



который может вызвать аллергические реакции.

#### 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

##### *Антациды*

Антациды замедляют абсорбцию азитромицина. Рекомендуется соблюдать интервал (не менее двух часов) между приемом препарата и антацида.

##### *Цетиризин*

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

##### *Диданозин*

Одновременное применение азитромицина при дневной дозе 1200 мг и диданозина у 6 испытуемых не повлияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

##### *Дигоксин (субстрат Р-гликопротеина)*

Поскольку имеются данные об изменении метаболизма дигоксина у больных, которые принимают макролидные антибиотики, при их одновременном приеме нужна осторожность. Следует учитывать, что одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина с Р-гликопротеиновыми субстратами, такими как дигоксин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке.

##### *Зидовудин*

Азитромицин при однократном приеме в дозе в 1000 мг и при многократных дозах 1200 мг или 600 мг не оказывал влияние на фармакокинетику зидовудина и его метаболитов.

Однако применение азитромицина увеличивало концентрацию фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарных клетках периферического кровотока. Клиническая значимость этих результатов не ясна, но может быть полезным для пациентов.

##### *Производные эрготамина*

Из-за теоретической возможности проявления эрготизма нельзя применять азитромицин вместе с производными эрготамина.

Азитромицин не имеет значительного влияния на ферменты цитохрома Р450 в печени и не вступает в фармакокинетические взаимодействия в отличие от эритромицина и других макролидов. Были проведены исследования фармакокинетических взаимодействий между азитромицином и следующими препаратами:

*Аторвастатин*

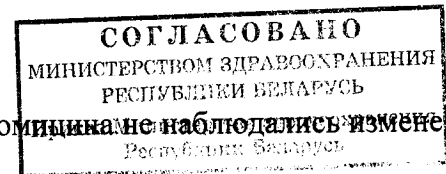
При одновременном применении аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки), азитромицин не оказывал влияние на концентрацию аторвастатина в плазме. Тем не менее, в постмаркетинговом периоде случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, принимающих азитромицин со статинами.

*Карбамазетин*

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

*Циметидин*

При приеме циметидина за два часа до приема азитромицина не наблюдались изменения в фармакокинетике азитромицина.

*Пероральные антикоагулянты кумарина*

В исследовании фармакокинетического взаимодействия, азитромицин не изменял эффект антикоагулянтов варфарина при однократном приеме в дозе 15 мг у здоровых пациентов. В пострегистрационный период наблюдали усиление антикоагулянтного эффекта производных кумарина при совместном применении с азитромицином. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует рассмотреть вопрос о более частом контроле протромбинового времени, когда азитромицин принимается пациентами, принимающими антикоагулянты кумарина.

*Циклоспорин*

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые получали суточную дозу азитромицина по 500 мг перорально в течение 3 дней и которые впоследствии принимали однократную дозу 10 мг/кг циклоспорина перорально,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  значения циклоспорина были значительно увеличены. Поэтому одновременно эти препараты следует применять с осторожностью. Если требуется одновременный прием этих препаратов, следует контролировать уровень циклоспорина и корректировать дозу соответственно.

*Эфавиренц*

Совместный прием одной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

*Флуконазол*

Одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетики однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая концентрация и период полувыведения азитромицина не изменились при одновременном применении флуконазола. Тем не менее, было отмечено, клинически незначительное снижение  $C_{max}$  (18 %) азитромицина.

*Индинавир*

Одновременное применение одной дозы 1200 мг азитромицина не оказывает существенного влияния на фармакокинетику индинавира при приеме в дозе 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней.

*Метилпреднизолон*

При фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых пациентов азитромицин не имел значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

*Мидазолам*

У здоровых пациентов одновременный прием азитромицина 500 мг ежедневно в течение 3 суток не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама при приеме однократно

15 мг. СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения

*Нелфинавир*

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (750 мг три раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина в равновесном состоянии. Не было выявлено никаких клинически значимых побочных эффектов. Нет необходимости корректировать дозу.

*Рифабутин*

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрацию любого из двух препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина у пациентов наблюдалась нейтропения. Нейтропения связана с применением рифабутина, причинная связь при приеме в сочетании с азитромицином не установлена.

*Силденафил*

Не было выявлено никаких доказательств влияния азитромицина (при приеме 500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и  $C_{max}$  силденафила или его основных метаболитов в крови.

*Терфенадин*

Не выявлено взаимодействие терфенадина и азитромицина. В некоторых случаях такое взаимодействие невозможно полностью исключить. И все же доказательств такой реакции нет. Как и при применении других макролидов одновременно применять азитромицин и терфенадин нужно с осторожностью.

*Теофиллин*

Азитромицин не влиял на фармакокинетику теофилина у здоровых добровольцев. Одновременное применение теофилина и других макролидных антибиотиков иногда приводило к повышению концентрации теофилина в сыворотке крови.

*Триазолам*

Одновременное применение азитромицина 500 мг на 1-ый день и 250 мг на 2-ой день и 0,125 мг триазолама на 2-й день у 14 здоровых пациентов, не оказало существенного влияния на фармакокинетические параметры триазолама по сравнению с одновременным приемом триазолама и плацебо.

*Триметоприм/сульфаметоксазол*

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

#### 4.6. Беременность и лактация

Исследования препарата у беременных женщин не проводились. Тестирование репродуктивной безопасности у животных показало, что азитромицин проходит через плаценту, но тератогенных эффектов не вызывает. Азитромицин следует использовать во время беременности только, если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.

Сообщалось, что азитромицин выделяется с грудным молоком, но отсутствуют контролируемые клинические испытания по грудному вскармливанию, нацеленные на характеристику фармакокинетики секретиции азитромицина в грудное молоко. Следует прервать кормление на период приема азитромицина. Кормление может быть возобновлено через 2 дня после прекращения приема.

В исследованиях фертильности на крысах наблюдалось снижение частоты беременности после азитромицина. Важность этих результатов для людей не известна.

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

Специальные исследования о влиянии азитромицина на способность управления транспортом и работу с механизмами не проводились. Однако при осуществлении данных видов деятельности, требующих повышенного внимания, нужно учитывать возможность развития побочных эффектов (сонливость, судороги, бред, галлюцинации, головокружения, обмороки), которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

#### 4.8. Побочное действие

В таблице указаны побочные действия, зафиксированные во время клинических испытаний и после регистрации препарата, они представлены по системно-органным классам и частоте проявления.

Побочные действия классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочные действия в каждой группе в отношении частоты указываются по шкале от более частых к менее частым.

Побочные действия, которые возможно или вероятно связаны с азитромицином, отмеченные во время клинических испытаний или в постмаркетинговый период следующие:

Системно-органные классы	Побочные действия	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Кандидоз, оральная инфекция, вагинальная инфекция, фарингит, грибковые инфекции, бактериальные инфекции, респираторный дистресс	Нечасто
	Псевдомембранозный колит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения	Нечасто
	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Отек Квинке	Нечасто

	Синдром Стивенса-Джонсона, синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром)	Редко
	Анафилактические реакции	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия	Нечасто
Психические нарушения	Невроз, бессонница	Нечасто
	Беспокойство	Редко
	Агрессивность, галлюцинации, делирий	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, парестезия, дисгевзия	Часто
	Гипестезия, головокружение, сонливость, бессонница	Нечасто
	Синкопе, конвульсии, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросомния, тяжелая псевдопаралитическая миастения, галлюцинации, делирий	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушение органа слуха и лабиринта	Глухота	Часто
	Нарушения слуха, шум в ушах	Нечасто
	Головокружение	Редко
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	Нечасто
	Пируэтная желудочковая тахикардия, аритмия, в том числе вентрикулярная тахикардия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Нечасто
	Гипотензия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ, носовое кровотечение	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм	Очень часто
	Рвота, диспепсия	Часто
	Гастрит, запор, анорексия, дисфагия, сухость во рту, стоматит, отрыжка, гиперсаливация	Нечасто
	Панкреатит, обесцвеченный язык	Частота неизвестна
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	Фульминантный гепатит	Нечасто
	Нарушения работы печени	Редко
	Печеночная недостаточность, иногда фатальная, гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд, дерматит, сухость кожи, гипергидроз, крапивница	Нечасто
	Фоточувствительность, острый генерализованный экзантематозный	Редко

	пустулез (ОГЭП)	
	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Часто
	Миалгии, остеоартрит, боли в спине, шее	Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Метроррагия, нарушения менструального цикла	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия, боли в области почек	Нечасто
	Острое нарушение функций почек; интерстициальный нефрит	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость	Часто
	Боль в груди, отек, слабость, астения, гипертермия	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов в крови, уменьшение содержания бикарбонатов в сыворотке крови	Часто
	Увеличение уровня АСТ, АЛТ, увеличение содержания билирубина, увеличение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, изменения количества калия в сыворотке крови, увеличение количества базофилов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в крови; щелочной фосфатазы, хлоридов, ионов водорода, глюкозы, изменения концентрации натрия, уменьшение гематокрита	Нечасто
	Увеличение интервала QT на ЭКГ	Частота неизвестна

#### Сообщения о 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 и неэффективности лекарственных препаратов.

#### 4.9. Передозировка

Побочные эффекты, наблюдаемые при дозах, превышающих рекомендуемые, были аналогичны тем, которые наблюдались после обычных доз.

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 5.1. Фармакодинамика

#### Механизм действия

Сумамед является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков, называемых азалиды. Молекула конструирована добавлением атома кислорода к лактонному кольцу эритромицина А. Химическое название азитромицина: 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Молекулярный вес составляет 749,0.

Механизм действия азитромицина – связывание с 50 S единицей рибосом, что препятствует синтезу бактериальных белков и транслокации пептидов.

#### Механизм резистентности

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

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

#### Предельные концентрации (Breakpoints)

Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) по данным EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01, www.eucast.org*) представлены в таблице:

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Наименование микроорганизмов	Предельные концентрации, связанные с типом (S≤/R>)	
	Чувствителен (S)	Резистентен (R)
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Sreptococcus</i> A, B, C, G <sup>1</sup>	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Sreptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Haemophilis influenza</i> <sup>2</sup>	Примечание 2	
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	< 0,25 мг/л	>0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoea</i> <sup>3</sup>	Примечание 3	

1 – для определения чувствительности к азитромицину можно использовать эритромицин.

2 – Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высоких показателей самопроизвольного излечения. В случае необходимости тестирования какого-либо макролида против этого вида следует использовать эпидемиологические пороги (ECOFF) для выявления штаммов с приобретенной резистентностью. ECOFF для азитромицина 4 мг/л.

3 – Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. Для целей тестирования с целью выявления приобретенных механизмов резистентности ECOFF составляет 1 мг/л.

#### Чувствительность

Частота появления приобретенной резистентности может отличаться для отдельных видов микроорганизмов как географически, так и со временем, и локальная информация о резистентности была бы очень желательна, особенно при лечении тяжелых форм инфекции. Нужно посоветоваться со специалистом, когда частота появления приобретенной резистентности такова, что под вопросом становится само применение лекарства при некоторых видах инфекций.

## Антимикробный спектр азитромицина

ОБЫЧНО ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ	
Аэробные грамположительные микроорганизмы	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Метициллин – чувствительный	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Пенициллин – чувствительный	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы	
<i>Haemophilis influenzae</i>	
<i>Haemophilis parainfluenzae</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pasteurela multocida</i>	
Анаэробные микроорганизмы	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	
<i>Prevotella spp.</i>	
<i>Porphyriomonas spp.</i>	
Другие микроорганизмы	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
МИКРООРГАНИЗМЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОБРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ	
Аэробные грамположительные микроорганизмы	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
обладающие промежуточной чувствительностью и устойчивостью к пенициллину	
ЕСТЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ	
Аэробные грамположительные микроорганизмы	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Staphylococcus MRSA, MRSE*</i>	
Анаэробные микроорганизмы	
<i>Bacteroidis fragilis</i> группа	

\* метициллин-резистентные стафилококки имеют высокую частоту проявления приобретенной резистентности к макролидам и здесь указаны, потому что они редко чувствительны к азитромицину.

Согласно результатам оценки проведенных исследований у детей использование азитромицина не рекомендуется при лечении малярии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с препаратами на основе хлорохина или артемизинина, поскольку преимуществ при использовании азитромицина перед препаратами для лечения малярии в терапии неосложненной малярии не установлено.

## 5.2. Фармакокинетика

### Абсорбция

Биодоступность после орального приема составляет 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после приема препарата через 2–3 часа.

### Распределение

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

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



Среднее значение объема распределения азитромицина в состоянии динамического равновесия (V<sub>Vss</sub>) составляет 31 л/кг.

#### *Выведение*

Окончательное время полувыведения азитромицина из сыворотки соответствует времени полувыведения азитромицина из тканей и составляет 2–4 дня. Около 12 % введенного внутривенно азитромицина выделяется неизменным в мочу в течение 3 дней. Особенно большие концентрации неизменного азитромицина выделяются через желчь. В желчи обнаружено 10 метаболитов, получившихся в результате N- и O-деметилирования, гидроксирования дезозамина и агликонового кольца, а также расщеплением кладинозных конъюгатов. Сравнение ВЭЖХ и микробиологического метода показывает то, что метаболиты не являются микробиологически активными. При исследованиях на животных обнаружены большие концентрации азитромицина в фагоцитах. Большие концентрации азитромицина освобождаются во время активного фагоцитоза, поэтому в исследованиях на животных в воспалительном очаге ~~были обнаружены~~ высокие концентрации азитромицина.

Министерством здравоохранения  
Республики Беларусь  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### *Почечная недостаточность*

У пациентов с выраженным нарушением функции почек (СКФ < 10 мл/мин) отмечается повышение C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-120</sub> на 61 % и 33 % соответственно при приеме азитромицина в дозе 1 г. При легком и умеренном нарушении функции почек (СКФ от 10 мл/мин до 80 мл/мин) C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-120</sub> были повышены на 5,1% и 4,2% соответственно.

#### *Печеночная недостаточность:*

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

#### *Пожилые пациенты:*

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

#### *Дети:*

У детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет назначение азитромицина в дозе 10 мг/кг в первый день и 5 мг/кг во 2–5 дни приводило к достижению C<sub>max</sub> на уровне несколько меньшем, чем у взрослых - 0,244 мкг/л. После трехдневного режима дозирования (по 10 мг/кг) у детей в возрасте от 6 до 15 лет C<sub>max</sub> составляла 0,383 мкг/л.

### **5.3 Доклинические исследования безопасности лекарственного средства**

Исследования токсичности препарата показали, что животные в основном хорошо переносят азитромицин.

При использовании у животных доз азитромицина в 40 раз превышающих терапевтическую дозу, наблюдался обратимый фосфолипидоз, как правило без токсикологического эффекта.

Сумамед не вызывает токсических проявлений при приеме в терапевтических дозах.

Канцерогенность азитромицина не исследовалась, учитывая короткий срок его применения при лечении человека и отсутствие проявлений мутагенного потенциала.

Азитромицин не проявлял мутагенный потенциал в стандартных *in vitro* и *in vivo* исследованиях.

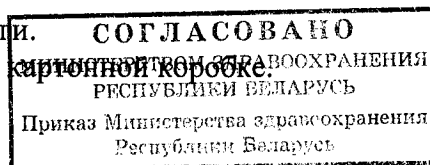
Эмбриотоксичность исследовалась у мышей и крыс. Тератогенных воздействий азитромицина отмечено не было. Вместе с тем, у беременных крыс, которые принимали  $\geq 100$  мг/кг азитромицина ежедневно, зафиксировано уменьшение прибавления в весе самок и небольшая задержка оссификации у плодов, а при дозе  $\geq 50$  мг/кг – замедление физического развития и рефлексного поведения потомства. Неонатальное исследование у крыс и собак не показало повышенной чувствительности потомства к препарату относительно взрослых животных того же вида.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 6.1. Упаковка:

3 таблетки в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.



### 6.2. Условия хранения:

Хранить при температуре (15–25 °С).

Хранить в недоступном для детей месте.

### 6.3. Срок годности:

3 года (обозначен на упаковке).

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

### 6.4. Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту.

### 6.5. Производитель:

ПЛИВА Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Хорватия.

### 6.6 Представительство производителя в Республике Беларусь:

Телефон/факс: +375(17) 218-14-84;

Для обращений, связанных с возникновением нежелательных реакции, e-mail: [Safety.Belarus@tevapharm.com](mailto:Safety.Belarus@tevapharm.com);

Для запроса медицинской информации e-mail: [medinfo.belarus@teva.by](mailto:medinfo.belarus@teva.by).