|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»от «16» марта 2021 г№ N037545, |  |
|  | от «26» марта 2021 г№ N037722 |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Зиомицин**®**

**Международное непатентованное название**

Азитромицин

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 250 и 500 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмины. Макролиды. Азитромицин.

Код ATX J01FA10

**Показания к применению**

Зиомицин**®** показан для лечения следующих инфекций, вызванных известными или одним или несколькими восприимчивыми микроорганизмами:

- бронхит

- внебольничная пневмония

- гайморит

- фарингит/тонзиллит

- отит среднего уха

- инфекции кожи и мягких тканей

- неосложненные половые инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*

Следует рассмотреть официальные рекомендации относительно использования антибактериальных средств.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, любому макролиду или кетолидному антибиотику или к любому из вспомогательных веществ

- тяжелые нарушения функции печени и почек

- период беременности и кормления грудью

***Необходимые меры предосторожности при применении***

В период лечения препаратом следует воздерживаться от употребления спиртных напитков.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

*Антациды*

Фармакокинетические исследования изучения влияния одновременного приема антацида и азитромицина, показали отсутствие влияния на общую биодоступность, хотя пиковые концентрации сыворотки были снижены примерно на 24%. Пациентам, получающим одновременно азитромицин и антациды, препараты не следует принимать одновременно.

*Цетиризин*

Одновременное применение 5-дневного курса азитромицина с цетиризином 20 мг не приводило к фармакокинетическому взаимодействию и каким-либо существенным изменениям в интервале QT.

*Диданозин (Дидезоксиинозин)*

Совместное введение 1200 мг/сут азитромицина с 400 мг/сут диданозина ВИЧ-положительным пациентам не влияло на фармакокинетику диданозина по сравнению с плацебо.

*Дигоксин и колхицин (субстраты Р-гликопротеина)*

Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

*Зидовудин*

Одновременное применение азитромицина (1000 мг однократно) и многократный прием 600 мг или 1200 мг не оказывали влияния на плазменную концентрацию и почечную экскрецию зидовудина или его глюкуронидов. Однако применение азитромицина вызывало повышение концентрации активного метаболита зидовудина в мононуклеарных клетках периферической крови. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно.

Азитромицин существенно не взаимодействует с системой печеночной цитохромы Р450. Азитромицин не участвует в фармакокинетическом лекарственном взаимодействии, как эритромицин и другие макролиды. Индуцирование печени с цитохромой P450 или инактивация с помощью комплекса цитохрома-метаболита не возникает с азитромицином.

*Производные спорыньи*

Вследствие теоретической возможности возникновения эрготизма, не рекомендуется одновременное применение азитромицина с производными спорыньи.

Фармакокинетические исследования на взаимодействие были проведены между азитромицином и описанными ниже препаратами, которые как известно подвергаются значительному опосредованному метаболизму цитохромы Р450.

*Аторвастатин*

Совместное введение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг в день) не изменяет плазменной концентрации аторвастатина (основанный на анализе ингибирования с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы).

*Карбамазепин*

В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев, не выявлено существенного влияния на плазменные уровни карбамазепина или его активного метаболита у пациентов, получающих одновременно азитромицин.

*Циметидин*

В фармакокинетическом исследовании оценивалось влияние на фармакокинетику азитромицина однократной дозы циметидина, вводимого за 2 часа до введения азитромицина. Не было отмечено отклонений фармакокинетических параметров азитромицина.

*Пероральные антикоагулянты из группы производных кумарина*

В исследовании фармакокинетического взаимодействия прием азитромицина не увеличивал эффект антикоагулянта варфарина, вводимого одной дозой 15 мг здоровым добровольцам. Наблюдалось увеличение антикоагулянтного эффекта после одновременного введения азитромицина и пероральных антикоагулянтов из группы производных кумарина. Несмотря на отсутствие причинно-следственной связи этого явления, следует обратить внимание на правильную частоту контрольных меток протромбинового времени при использовании азитромицина у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты из группы производных кумарина.

*Циклоспорин*

В фармакокинетическом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, которым перорально вводился азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, а затем циклоспорин в одной пероральной дозе 10 мг/кг массы, было подтверждено значительное увеличение Cmax и AUC0-5 циклоспорина. Поэтому следует проявлять осторожность при одновременном применении этих препаратов. Если необходимо одновременное применение азитромицина и циклоспорина, следует контролировать концентрацию циклоспорина и соответствующим образом изменять дозу.

*Эфавиренц*

Одновременное введение разовой дозы азитромицина 600 мг и эфавиренца 400 мг в сутки в течение 7 дней не приводило к клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию.

*Флуконазол*

Одновременный прием разовой дозы 1200 мг азитромицина не повлиял на фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общее воздействие на эффективность азитромицина и его период полураспада не изменились при одновременном введении флуконазола. Однако наблюдалось незначительное клиническое снижение Cmax (18%) азитромицина.

*Индинавир*

Одновременный прием разовой дозы 1200 мг азитромицина не приводил к статистически значимому влиянию на фармакокинетические параметры индинавира в дозе 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней.

*Метилпреднизолон*

В исследованиях фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев, азитромицин не показал существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

*Мидазолам*

Одновременный прием азитромицина в дозе 500 мг в сутки в течение 3-х дней здоровыми добровольцами не показал существенного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику мидазолама, вводимого единой дозой 15 мг.

*Нелфинавир*

Одновременное введение азитромицина в дозе 1200 мг и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг 3 раза в сутки) привело к увеличению концентрации азитромицина. Не наблюдалось клинически значимых побочных эффектов, и не требовалась корректировка дозы.

*Рифабутин*

Одновременное введение рифабутина и азитромицина не оказывало влияния на концентрацию этих веществ в сыворотке. У пациентов, получающих одновременно азитромицин и рифабутин, наблюдалась нейтропения. Хотя нейтропения была связана с приемом рифабутина, не установлено причинно-следственной связи с одновременным лечением азитромицином.

*Силденафил*

У здоровых мужчин-добровольцев не наблюдалось влияния азитромицина (принимаемого в дозе 500 мг в сутки в течение 3-х дней) на AUC и Cmax силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

*Терфенадин*

В фармакокинетических исследованиях не было обнаружено доказательств взаимодействия азитромицина и терфенадина. Редко описываются случаи, в которых нельзя полностью исключить возможность взаимодействия обоих препаратов. Тем не менее, нет никаких четких доказательств такого взаимодействия.

*Теофиллин*

Отсутствуют доказательства клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном введении азитромицина и теофиллина здоровым добровольцам.

*Триазолам*

Одновременное введение азитромицина в дозе 500 мг в первый день и 250 мг во второй день и триазолама в дозе 0,125 мг во второй день не показало существенного влияния на какой-либо из фармакокинетических параметров триазолама по сравнению с триазоламом, вводимым с плацебо.

*Триметоприм с сульфаметоксазолом*

Одновременное введение триметоприма и сульфаметоксазола (в дозе 160 мг и 800 мг) в течение 7 дней с азитромицином в дозе 1200 мг на седьмой день не оказало влияния на его пиковые концентрации, общее воздействие на эффективность препарата и почечную экскрецию триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке были похожи на концентрации, которые отмечались в других исследованиях.

***Специальные предупреждения***

*Гиперчувствительность*

Как и в случае с эритромицином и другими макролидами, сообщалось о редких тяжелых аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (редко со смертельным исходом), кожные реакции, включая острый генерализованный пустулезный псориаз (AGEP), синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) (редко со смертельным исходом) и лекарственную сыпь с эозинофилией и общими симптомами (DRESS).

Некоторые из этих реакций на препарат, содержащий азитромицин, имели рецидивы и требовали более продолжительного периода наблюдения и лечения

*Гепатотоксичность*

Так как печень является основным путем выведения азитромицина, применение азитромицина следует назначать с осторожностью у пациентов со значительным заболеванием печени. Случаи возникновения молниеносного гепатита потенциально приводящие к угрожающей жизни печеночной недостаточности отмечались при применении азитромицина.

Некоторые пациенты, возможно, уже имели заболевания печени в анамнезе или, возможно, принимают другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае возникновения признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии, анализы функции печени/исследования должны быть выполнены немедленно. Прием азитромицина должна быть остановлен, если возникла дисфункция печени.

*Производные спорыньи*

У пациентов, получающих производные спорыньи, эрготизм ускоряется с совместным приемом некоторых макролидных антибиотиков. Нет никаких данных относительно возможности взаимодействия между спорыньей и азитромицина. Тем не менее, ввиду теоретической возможности возникновения эрготизма, азитромицин и производные спорыньи не должны приниматься совместно.

*Удлинение интервала QT*

Длительная реполяризация сердца и интервал QT, дающая риск развития сердечной аритмии и torsades de pointes, наблюдались при лечении с другими макролидами. Подобный эффект с азитромицином нельзя полностью исключать у пациентов с повышенным риском развития длительной реполяризации сердца, поэтому необходима осторожность при лечении больных:

- с врожденным или документированным удлиненным интервалом QT

- лечение в данное время другим активными веществами, способными продлить интервал QT, такие как антиаритмические препараты классов Iа и III, цизапридом и терфенадин

- с электролитными нарушениями, в частности, в случае гипокалиемии и гипомагниемии

- с клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

*Суперинфекция*

Как и в случае с любым антибиотиком, рекомендуется наблюдение за признаками суперинфекции с нечувствительными организмами, включая грибки.

*Clostridium difficile – ассоциированная диарея*

Возникновение *Clostridium difficile* ассоциированной диареи (CDAD) сообщается при использовании практически всех антибактериальных агентов, включая азитромицин, и может варьироваться в тяжести от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Штаммы *Clostridium difficile,* продуцирующие гипертоксин А и В способствуют развитию ассоциированной диареи. Гипертоксин производит штаммы *Clostridium difficile,* что может привести к повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть стойкими к антимикробной терапии и может потребоваться колэктомия. Поэтому вероятность возникновения ассоциированной диареи должна рассматриваться у пациентов, которые обращаются с диареей во время или после применения каких-либо антибиотиков. Необходимо тщательное ведение истории болезни, как только ассоциированная диарея обнаружена и продолжается в течение двух месяцев после назначения антибактериальных агентов. В таком случае следует рассматривать прекращение терапии азитромицином и введение специфического лечения ассоциированной диареи.

*Стрептококковые инфекции*

Пенициллин, как правило, является первым выбором для лечения фарингита/тонзиллита в связи с стрептококковым пиогинезом, а также для профилактики острой ревматической лихорадки. Азитромицин в общем эффективен против стрептококка в ротоглотке, но нет данных, демонстрирующих эффективность азитромицина в профилактике острой ревматической лихорадки.

*Почечная недостаточность*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) наблюдалось 33% -ное увеличение системного воздействия азитромицина.

*Миастения*

Обострение симптомов миастении и новое начало синдрома миастении было зарегистрировано у пациентов, получающих терапию азитромицином.

*Во время беременности или лактации*

Не было обнаружено никаких доказательств вреда плоду, вызванного азитромицином. Тем не менее, адекватных и контролируемых исследований у беременных женщин проведено не было. Азитромицин следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости.

Данных о выделении в грудное молоко нет. Так как многие препараты выделяются в материнское молоко, азитромицин не следует использовать для лечения кормящей женщины, если только врач не считает, что потенциальные выгоды оправдывают потенциальные риски для младенца.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Нет никаких доказательств того, что азитромицин может нарушать способность управлять автомобилем или управлять другими механизмами, но следует учитывать возможность побочных реакций, таких как головокружение, сонливость, помутнение зрения.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Таблетки Зиомицин**®** следует назначать в качестве разовой ежедневной дозы.

Принимать следует внутрь за 1 час до или через 2 часа после еды.

*Дети весом более 45 кг и взрослые, включая пожилых пациентов*

Общая доза Зиомицин**®** составляет 1500 мг, которую следует назначать в течение трех дней (500 мг один раз в день).

При неосложненных генитальных инфекциях, вызванных *Chlamydia trachomatis*, доза составляет 1000 мг в виде однократной пероральной дозы. Для чувствительных гонококков *Neisseria gonorrhoeae* рекомендуемая доза составляет 1000 мг или 2000 мг азитромицина в комбинации с 250 мг или 500 мг цефтриаксона в соответствии с местными клиническими рекомендациями лечения.

Для пациентов, страдающих аллергией на пенициллин и/или цефалоспорины, следует проконсультироваться с местными правилами лечения.

*В педиатрической практике*

Таблетки Зиомицин**®** не применяется у детей с массой тела до 45 кг.

*Почечная недостаточность*

Корректировка дозы не требуется пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью (СКФ 10-80 мл/мин). Следует проявлять осторожность при введении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

*Печеночная недостаточность*

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

**Метод и путь введения**

Перорально.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы*

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в более высоких, чем рекомендуемые дозах, были похожи на те, которые наблюдались при нормальных дозах. Симптомы схожи с таковыми при передозировке макролидных антибиотиков и включают обратимую потерю слуха, сильную тошноту, рвоту и диарею.

*Лечение*

В случае передозировки необходимо принять активированный уголь и проводить симптоматическую терапию, направленную на поддержание жизненных функций организма.

***Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.***

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)**

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии ссистемно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

*Инфекции и заражения*

*Нечасто:* кандидоз, оральный кандидоз, вагинальная инфекция

*Неизвестно:* псевдомембранозный колит

*Расстройства крови и лимфатической системы*

*Нечасто:* лейкопения, нейтропения

*Неизвестно:* тромбоцитопения, гемолитическая анемия

*Расстройства иммунной системы*

*Нечасто:* ангионевротический отек, гиперчувствительность

*Неизвестно:* анафилактические реакции

*Нарушения обмена веществ и питания*

*Часто:* анорексия

*Психические расстройства*

*Нечасто:* нервозность

*Редко:* тревожное состояние

*Неизвестно:* агрессия, тревога

*Расстройства нервной системы*

*Часто:* головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия

*Нечасто:* гипестезия, сонливость, бессонница

*Неизвестно:* обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения

*Органы зрения*

*Часто:* нарушения зрения

*Органы слуха*

*Часто:* глухота

*Нечасто:* нарушения слуха, шум в ушах

*Редко:* головокружение

*Нарушения со стороны сердца*

*Нечасто:* учащенное сердцебиение

*Неизвестно:* аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»

*Сосудистые заболевания*

*Неизвестно:* гипотензия

*Желудочно-кишечные расстройства*

*Очень часто:* диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм

*Часто:* рвота, диспепсия

*Нечасто:* гастрит, запор

*Неизвестно:* панкреатит, обесцвечивание языка

*Гепатобилиарные расстройства*

*Нечасто:* гепатит

*Редко:* нарушение функции печени

*Неизвестно:* печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом), молниеносный гепатит, некроз печени

*Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки*

*Часто:* зуд, сыпь

*Нечасто:* синдром Стивенса-Джонсона, светочувствительная реакция кожи, крапивница, высыпания

*Редко:* острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

*Неизвестно:* токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема

*Опорно-двигательная система, заболевание соединительной ткани*

*Часто:* артралгия

*Расстройства мочевыделительной системы*

*Неизвестно:* острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит

*Общие расстройства*

*Часто:* усталость

Нечасто: грудная боль, недомогание, периферический отек, астения

*Лабораторные данные*

*Часто:* уменьшение количества лейкоцитов и лимфоцитов, увеличение количества эозинофилов, снижение уровня бикарбоната в крови

*Нечасто:* увеличение аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, увеличение мочевины в крови, повышение креатинина в крови, изменение уровня калия в крови

*Неизвестно:* удлинение интервала *QT* на ЭКГ

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – азитромицина дигидрата в пересчете на азитромицин 250 мг и 500 мг,

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая (Авицел РН 101), натрия кроскармеллоза (Ac-Di-Sol), натрия лаурилсульфат (Stepanol WA100), повидон (Plasdone К 90), тальк очищенный, магния стеарат, покрытие *Opadry 04B520005 желтый*: (гипромеллоза 15 сР, титана диоксид Е171, макрогол/PEG 400, железа (III) оксид желтый Е172)

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой желтого цвета, капсуловидной формы, с логотипом «А 250» на одной стороне и гладкие с другой стороны (для дозировки 250 мг).

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой желтого цвета, капсуловидной формы, с логотипом «А 500» на одной стороне и гладкие с другой стороны (для дозировки 500 мг).

**Форма выпуска и упаковка**

По 6 или 21 таблеток для дозировки 250 мг и по 3 таблетки для дозировки 500 мг помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Индия.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронная почта: info@kusum.com

**Держатель регистрационного удостоверения**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Индия.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронная почта: info@kusum.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Дәрі-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, улица Хаджи Мукана, 22/5, БЦ «Хан-Тенгри», Казахстан

Тел/факс: 8(727) 295-26-50

Адрес электронной почты: phv@kusum.kz

Решение: N037545
Дата решения: 16.03.2021
Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.
(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)
Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе