

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зиромин, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азитромицин

Каждый флакон содержит 500 мг азитромицина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:

- Внебольничная пневмония тяжелого течения, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae*;
- Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза тяжелого течения (эндометрит и сальпингит), вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Mycoplasma hominis*.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые:

Внебольничная пневмония

500 мг однократно в сутки внутривенно (в/в) в течение не менее 2-х дней (в случае необходимости, по решению лечащего врача, в/в курс лечения может быть продлен, но не

должен составлять более 5-ти дней). После окончания внутривенного введения рекомендуется применение азитромицина для приема внутрь в суточной дозе 500 мг до полного завершения 7-10-дневного общего курса лечения.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза

500 мг однократно в сутки внутривенно в течение не менее 2-х дней (в/в курс лечения составляет не более 5-ти дней). После окончания внутривенного введения рекомендуется применение азитромицина для приема внутрь в суточной дозе 250 мг/сут однократно до полного завершения 7-дневного общего курса лечения.

Срок перехода от в/в введения к приему внутрь азитромицина определяется врачом в соответствии с данными клинического обследования.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек у пациентов с СКФ (скорость клубочковой фильтрации) 10-80 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При применении у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Поскольку пожилые люди уже могут иметь текущие проаритмогенные состояния, следует соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с высоким риском развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт».

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Зиромин в лекарственной форме, предназначенной для внутривенных инфузий, у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Раствор Зиромина нельзя вводить внутривенно струйно или внутримышечно!

Рекомендуется вводить приготовленный раствор внутривенно капельно в течение 3 часов – раствор для инфузий в концентрации 1 мг/мл, в течение 1 часа - в концентрации 2 мг/мл. Необходимо избегать введения более высоких концентраций из-за опасности возникновения реакций в месте введения препарата.

Инструкции по приготовлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- одновременный прием с эрготамином, дигидроэрготамином (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Зиромин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности.

При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия терапию препаратом Зиромин следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При нарушении функции почек: у пациентов с СКФ 10-80 мл/мин коррекция дозы не требуется, терапию препаратом азитромицин следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек у пациентов с СКФ менее 10 мл/мин.

Так же, как при применении эритромицина и других макролидов, сообщалось о редких случаях серьезных аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в редких случаях с летальным исходом), кожных реакций, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях с летальным исходом), лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Некоторые из таких реакций, развившихся при применении азитромицина, приобретали рецидивирующее течение и требовали продолжительного лечения и наблюдения. При развитии аллергической реакции препарат следует отменить и начать соответствующее лечение. Следует иметь в виду, что после отмены симптоматической терапии возможно возобновление аллергической реакции.

Возможно присоединение суперинфекций (в т. ч. грибковой) при лечении препаратом азитромицин (как и при проведении любой антибиотикотерапии).

Препарат Зиромин не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции по применению (листке-вкладыше), так как фармакокинетические свойства

азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация противопоказана.

При длительном применении азитромицина возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне применения препарата Зиромин, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

При лечении макролидами, в том числе, азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт».

Следует соблюдать осторожность при применении азитромицина у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пациентов пожилого возраста), в том числе с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд, терфенадин, антипсихотические препараты (пимозид), антидепрессанты (циталопрам), фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин); с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипوماгнемии, клинически значимой брадикардии, аритмии сердца или тяжелой сердечной недостаточности. Применение азитромицина может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Внезапная сердечно-сосудистая смерть

Некоторые наблюдательные исследования показали примерно двукратное увеличение краткосрочного потенциала риска внезапной сердечно-сосудистой смерти у взрослых, получавших лечение азитромицином, по сравнению с другими антибактериальными препаратами, включая амоксициллин. Было отмечено, что этот потенциальный риск был выше в течение первых 5 дней применения азитромицина. Данные этих наблюдательных исследований недостаточны для установления или исключения причинно-следственной связи между внезапной сердечно-сосудистой смертью и применением азитромицина. Перед назначением азитромицина пациентам, в анамнезе которых есть указание на риск удлинения интервала QT, необходимо проведение ЭКГ.

Дети

Эффективность и безопасность применения препаратов азитромицина в форме раствора для внутривенных инфузий у детей до 18 лет не установлена.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 198,3 мг натрия на 500 мг, что эквивалентно 10% от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цетиризин

Одновременное применение азитромицина с цетиризином (20 мг) в течение 5 дней у здоровых добровольцев не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.

Диданозин (дидезоксиинозин)

Одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показателей диданозина по сравнению с группой 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 (одноразовое применение 1000 мг и многократное применение 1200 мг или 600 мг) оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в том числе выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови.

Клиническое значение этого факта неясно.

Алкалоиды спорыньи

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное

применение азитромицина с производными алколоидов спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома P450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома P450.

Аторвастатин

Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако, в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.

Карбамазепин

В фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.

Циметидин

В фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.

Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина)

В фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, принимаемого здоровыми добровольцами. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают пероральные антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина).

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем

циклоsporин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC 0-5) циклоsporина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоsporина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренз

Одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7 дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Флуконазол

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18 %), что не имело клинического значения.

Индинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней).

Метилпреднизолон

Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Нелфинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг 3 раза в сутки) вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в сыворотке крови. Клинически значимых нежелательных реакций не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.

Силденафил

При применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин

В фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.

Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT.

Теofilлин

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофилином.

Триазолам/мидазолам

Значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола с азитромицином не выявило существенного влияния на C_{max}, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях.

Совместное применение с гидроксихлорохином и хлорохином

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Из-за возможного аналогичного риска при применении других макролидов в сочетании с гидроксихлорохином или хлорохином следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска, прежде чем назначать азитромицин любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата при беременности возможно только в случаях, когда польза от его применения для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания рекомендуется приостановить грудное вскармливание.

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

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто – кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта, вагинальная инфекция, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит.

Частота неизвестна – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия.

Очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто – ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности.

Частота неизвестна – анафилактическая реакция.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто – анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль.

Нечасто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность.

Редко – ажитация.

Частота неизвестна – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто – расстройство слуха, вертиго.

Частота неизвестна – нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Нечасто – ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу.

Частота неизвестна – увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, понижение артериального давления, внезапная сердечно-сосудистая смерть.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто – диарея.

Часто – тошнота, рвота, боль в животе.

Нечасто – метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез.

Очень редко – изменение цвета языка, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто – гепатит.

Редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха.

Частота неизвестна – печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени); некроз печени, фульминантный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто – кожная сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость.

Редко – реакция фотосенсибилизации.

Частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

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

Частота неизвестна – артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто – дизурия, боль в области почек.

Частота неизвестна – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто – метроррагии, нарушение функции яичек.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – боль и воспаление в месте инъекции.

Нечасто – отек, астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто – снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, повышение количества базофилов, повышение количества моноцитов, повышение количества нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.

Нечасто – повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение содержания хлора в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение количества тромбоцитов, снижение гематокрита, повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови, изменение содержания натрия в плазме крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея, абдоминальная боль, нарушение функции печени.

Лечение

Симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; макролиды, линкозамиды и стрептограмины; макролиды.

Код АТХ: J01FA10

Механизм действия

Азитромицин — бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. 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. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Фармакодинамические эффекты

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Микроорганизмы могут изначально быть устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину:

Микроорганизмы	МИК*, мг/л	
	Чувствительные	Устойчивые
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1	>2
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

*Минимальная ингибирующая концентрация

В большинстве случаев к азитромицину чувствительны:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительный), *Streptococcus pyogenes*;
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*;
- другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Borrelia burgdorferi*.

Микроорганизмы с приобретаемой резистентностью к азитромицину:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-устойчивый).

Микроорганизмы, изначально устойчивые:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* (метициллин-устойчивые стафилококки с очень высокой частотой обладают приобретенной устойчивостью к макролидам);
- грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину;
- анаэробы: *Bacteroides fragilis*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Азитромицин быстро проникает из плазмы крови в ткани. Концентрируясь в фагоцитах и не нарушая их функции, азитромицин мигрирует к очагу воспаления, накапливаясь непосредственно в инфицированных тканях. Фармакокинетический профиль азитромицина характеризуется низкой концентрацией в плазме крови и высокой концентрацией в тканях.

Распределение

У здоровых добровольцев при внутривенной инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) в течение 3 часов максимальная концентрация препарата (C_{max}) в плазме крови составляла 1,1 мкг/мл, при базовой концентрации 0,18 мкг/мл. Схожие значения имелись у пациентов с внебольничной пневмонией, получавших такую же терапию в течение от 2 до 5 дней (C_{max} 3,6 мкг/мл, при базовой концентрации 0,2 мкг/мл).

Период полувыведения препарата составляет 65-72 часа.

Связывание с белками плазмы крови снижается при увеличении концентрации азитромицина в крови. Азитромицин имеет процент связывания с белками, равный 51 при концентрации 0,02 мкг/мл, и 7% - при концентрации 2 мкг/мл.

После внутривенного введения азитромицин распределяется в большинство тканей и жидких сред организма. Высокий уровень наблюдаемого объема распределения (в среднем 32 л/кг) и клиренса плазмы (10,8 мл/мин/кг) позволяет предположить, что длительный период полувыведения препарата является следствием накопления антибиотика в тканях с последующим медленным его высвобождением.

Легко проходит через гистогематические барьеры. Хорошо проникает в дыхательные пути, мочеполовые органы и ткани, в т.ч. предстательную железу, в кожу и мягкие ткани; накапливается в среде с низким pH, в лизосомах (что особенно важно для эрадикации внутриклеточно расположенных возбудителей). Транспортируется также фагоцитами: полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами. Проникает через мембраны клеток и создает высокие концентрации в них.

Концентрация в очагах инфекции достоверно выше (на 24-34%), чем в здоровых тканях, и коррелирует с выраженностью воспалительного отека. В организме сохраняется в эффективных концентрациях в течение 5-7 дней после введения последней дозы.

Биотрансформация и элиминация

Основным путем биотрансформации является N-деметилирование в печени.

Выводится кишечником, в основном в неизмененном виде. Почками выводится незначительное количество препарата. Почками в первый день выводится 11%, и через 5 дней 14% от внутривенно введенной дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонной кислоты моногидрат

Декстран 40

Маннитол

Натрия гидроксид

Хлористоводородная кислота разбавленная

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор

Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при температуре не выше 25 °С или в течение 7 дней при температуре не выше 8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

Условия хранения восстановленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Лиофилизированный порошок, содержащий 500 мг действующего вещества, помещают во флакон из бесцветного стекла типа I, укупоренный бромбутиловой пробкой и колпачком типа Flip off. На флакон наносят этикетку.

1 флакон помещают в полимерный поддон. По 1 полимерному поддону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Или по 10 флаконов (между флаконами картонные разделительные клапаны-ячейки) помещают вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по приготовлению и разведению лекарственного препарата перед применением

Раствор для инфузии готовится в 2 этапа:

1 этап - *приготовление восстановленного раствора.* К содержимому флакона (500 мг азитромицина) добавляют 4,8 мл стерильной воды для инъекций и тщательно встряхивают до полного растворения порошка. В 1 мл восстановленного раствора содержится 100 мг азитромицина.

Восстановленный раствор следует немедленно использовать для дальнейшего разведения. Восстановленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться.

2 этап - *разведение восстановленного раствора* (100 мг/мл) проводится непосредственно перед введением в соответствии с ниже представленной таблицей.

Концентрация азитромицина в растворе для инфузий	Количество растворителя
1 мг/мл	500 мл
2 мг/мл	250 мл

Во флакон с растворителем (физиологический раствор - 0,9 % хлорид натрия, 5 % раствор декстрозы, раствор Рингера) добавляют восстановленный раствор до получения конечной концентрации азитромицина 1-2 мг/мл.

Приготовленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.

15 Теммуз Мах., Джамии Йолу Джад. № 50 Гюнешли, Багджылар/Стамбул.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВОРЛД МЕДИЦИН»

141402, Московская область, г. Химки, ул. Спартаковская дом 5/7, ЭТАЖ/ПОМ 2/№ 8

Тел/факс: 8-800-700-45-68

E-mail: info@worldmedicine.ru.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Зиромин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).