

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитромицин, 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 (в виде дигидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 18 лет для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных 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

Внебольничная пневмония

500 мг/сут однократно в течение не менее 2 дней (в случае необходимости по решению лечащего врача внутривенный (в/в) курс лечения может быть продлен, но не должен составлять более 5 дней). После окончания в/в введения рекомендуется применение азитромицина для приема внутрь в дозе 500 мг/сут однократно до полного завершения 7–10-дневного общего курса лечения.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза

500 мг/сут однократно в течение 2 дней (в/в курс лечения составляет не более 5 дней). После окончания в/в 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

У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 10-80 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется. Поскольку пожилые люди уже могут иметь текущие проаритмогенные состояния, следует соблюдать осторожность при применении препарата, в связи с высоким риском развития сердечных аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Дети

Эффективность и безопасность применения у детей лекарственной формы азитромицина, предназначенной для в/в инфузии, не установлена.

Способ применения

В/в капельно.

Продолжительность в/в инфузии:

- раствор в концентрации 1 мг/мл – 3 часа,
- раствор в концентрации 2 мг/мл – 1 час.

Необходимо избегать введения более высоких концентраций из-за опасности возникновения реакций в месте введения препарата.

Азитромицин нельзя вводить в/в струйно или внутримышечно.

Инструкции по приготовлению 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;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- одновременное применение с эрготамином и дигидроэрготамином (см. разделы 4.4 и 4.5);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Миастения; нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; терминальная почечная недостаточность с СКФ менее 10 мл/мин; у пациентов с наличием

проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов). с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; у пациентов, получающих терапию антиаритмическими препаратами классов IA (хинидин, прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон, соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомagneмией; с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца, или тяжелой сердечной недостаточностью; одновременное применение варфарина, дигоксина, циклоспорина.

Особые указания

Азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести из-за риска возникновения развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая желтуха, астения, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, терапию азитромицином следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

У пациентов с СКФ 10–80 мл/мин коррекция дозы не требуется. У пациентов с СКФ <10 мл/мин наблюдалось увеличение системного воздействия азитромицина на 33 %, поэтому у таких пациентов терапию препаратом следует проводить с осторожностью под контролем функции почек.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии азитромицином следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в том числе грибковых.

Так же, как при применении эритромицина и других макролидов, сообщалось о редких случаях серьезных аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию (описаны единичные случаи с летальным исходом), кожных реакций, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (описаны единичные случаи 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.

Не следует применять азитромицин более длительными курсами, чем указано в инструкции, так как фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий режим дозирования.

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

Перед назначением азитромицина всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска из-за потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5).

При длительном приеме 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 азитромицина,

а также в течение 2 месяцев после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит. При развитии псевдомембранозного колита противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

При лечении макролидами, в том числе азитромицином, наблюдалось удлинение реполяризации желудочков и интервала QT, что повышает риск развития аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Применение азитромицина может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Внезапная сердечно-сосудистая смерть

Некоторые наблюдательные исследования показали примерно двукратное увеличение краткосрочного потенциального 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 103,5 мг (4,5 ммоль) натрия на флакон, что эквивалентно 5,2 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цетиризин

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

Диданозин (дидезоксиинозин)

Одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у шести 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 (одноразовый прием 1000 мг и многократный

прием 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. 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.

Алкалоиды спорыньи

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется. Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Аторвастатин

Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменений концентрации аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако были получены 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 при одновременном применении с азитромицином.

Циметидин

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

Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина)

В фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект варфарина в однократной дозе 15 мг, 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, рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени у пациентов при одновременном применении азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производных кумарина).

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение максимальной концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация–время» (AUC) циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина 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 не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом отмечали снижение максимальной концентрации азитромицина на 18 %, что не имело клинического значения.

Индинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (в дозе 800 мг три 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 три раза в сутки) вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в плазме 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 плазме 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 максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) силденафила и его основного 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 выявлено конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место. Было установлено, что одновременное применение терфенадина и антибиотиков класса макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT.

Теофиллин

Не выявлено взаимодействия между азитромицином и теофиллином.

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 максимальную концентрацию, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрация азитромицина в плазме крови соответствовала выявленной в других исследованиях.

Гидроксихлорохин и хлорохин

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 (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При беременности и в период грудного вскармливания применение препарата возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

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 реакций со стороны нервной системы и органа зрения следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: нечасто – кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта, вагинальная инфекция, пневмония, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит, грибковая инфекция, бактериальная инфекция; частота неизвестна – псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: нечасто – анорексия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, нечасто – головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, сонливость, бессонница, нервозность; редко – ажитация; частота неизвестна – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния (аносмия) и вкусовых ощущений, извращение обоняния, миастения, бред, галлюцинации.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – расстройство слуха, вертиго; частота неизвестна – нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения; частота неизвестна – увеличение интервала QT на электрокардиограмме, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, внезапная сердечно-сосудистая смерть.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – «приливы» крови к лицу; частота неизвестна – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диарея; часто – тошнота, боль в животе, рвота; нечасто – запор, метеоризм, диспепсия, 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 (сообщалось о случаях с летальным исходом на фоне тяжелого нарушения функции печени), некроз печени, фульминантный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость; редко – реакция фотосенсибилизации, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; очень редко – 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 расстройства и реакции в месте введения: часто – боль и воспаление в месте инъекции; нечасто – отек, астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, периферические отеки, лихорадка.

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 аспартатаминотрансферазы, 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 хлоридов 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 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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 и фармакодинамические эффекты

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 рибосом бактериальных клеток, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

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.

Чувствительность

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (минимальная ингибирующая концентрация – МИК, мг/л)

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

В большинстве случаев к азитромицину чувствительны:

- аэробные грамположительные микроорганизмы – *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные штаммы), *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, способные развить устойчивость к азитромицину:

- аэробные грамположительные микроорганизмы – *Streptococcus pneumoniae* (резистентные к пенициллину).

Изначально устойчивые микроорганизмы:

- аэробные грамположительные микроорганизмы – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp. (метициллин-устойчивые штаммы стафилококка проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам), другие грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину;
- анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides fragilis*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Фармакокинетика азитромицина у здоровых добровольцев после однократной внутривенной инфузии продолжительностью более 2 часов в дозе 1000–4000 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) имеет линейную зависимость и пропорциональна вводимой дозе.

У здоровых добровольцев при внутривенной инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 2 мг/мл) в течение 3 часов максимальная концентрация ($C_{\max}$) азитромицина в сыворотке крови составляла 1,14 мкг/мл. Минимальный уровень в сыворотке крови (0,18 мкг/мл) отмечался на протяжении 24 часов, и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) составила 8,03 мкг×ч/мл. Схожие фармакокинетические значения были получены и у пациентов с внебольничной пневмонией, которым назначались внутривенные инфузии (3-часовые) на протяжении от 2 до 5 дней.

Азитромицин быстро проникает из сыворотки крови в ткани. Концентрируясь в фагоцитах

и не нарушая их функции, азитромицин мигрирует к очагу воспаления, накапливаясь непосредственно в инфицированных тканях. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Концентрация в тканях и клетках в 10–50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции – на 24–34 % больше, чем в здоровых тканях.

Высокий уровень наблюдаемого объема распределения (33,3 л/кг) и клиренса плазмы (10,2 мл/мин/кг) позволяют предположить, что длительный период полувыведения является следствием накопления антибиотика в тканях с последующим медленным его высвобождением.

Биотрансформация

Препарат метаболизируется в печени. Метаболиты не обладают противомикробной активностью.

Элиминация

Азитромицин выводится в основном с желчью и в минимальной степени почками. Период полувыведения препарата составляет 65–72 часа.

После ежедневного введения 500 мг азитромицина (продолжительность инфузии 1 час) в течение 5 дней около 14 % от дозы выводится в неизменном виде почками на протяжении 24-часового интервала дозирования.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонной кислоты моногидрат или лимонная кислота безводная.

Натрия гидроксида раствор 10 М.

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

2 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

500 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл, 20 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и листок-вкладыш в пачке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество листов-вкладышей в коробке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по приготовлению 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 инфузионном растворе	Количество растворителя
1,0 мг/мл	500 мл
2,0 мг/мл	250 мл

Во флакон с растворителем (0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, раствор Рингера) добавляют восстановленный раствор до получения концентрации азитромицина 1,0–2,0 мг/мл. Приготовленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться.

Содержимое флакона предназначено только для однократного применения, неиспользованный остаток препарата подлежит утилизации.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия
ПАО «Красфарма»
660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2
Тел.: +7 (391) 204-14-77
E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУ ЛП-№(007622)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту.

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