

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 азитромицина дигидрата).

Каждый мл восстановленного раствора (концентрата) содержит 100 мг азитромицина (в виде азитромицина дигидрата).

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

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- 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*, или *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycoplasma hominis*.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Внутривенно (в/в) капельно вводят 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.

Режим дозирования

Внебольничная пневмония

500 мг азитромицина вводят в виде внутривенной инфузии один раз в сутки в течение не менее двух 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 в/в введения рекомендуется применение азитромицина перорально один раз в день в дозе 500 мг. Весь курс лечения длится от семи до десяти дней.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболевания органов малого таза, включая урогенитальные инфекции, такие как эндометрит и сальпингит: 500 мг азитромицина в виде внутривенной инфузии один раз в день в течение двух дней (в/в курс лечения составляет не более 5-ти дней). После окончания в/в введения рекомендуется применение азитромицина пероральным путем в дозе 250 мг один раз в сутки. Лечение продолжается в течение семи дней.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

При нарушении функции почек

У пациентов с СКФ 10-80 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациентам с СКФ < 10 мл/мин следует принимать с осторожностью.

При нарушении функции печени

При применении у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется, но лекарственный препарат следует применять с осторожностью у пациентов со значительными печеночными заболеваниями.

Дети

Эффективность и безопасность применения у детей лекарственной формы препарата Азитромицин, предназначенной для в/в инфузий, не установлена.

Способ применения

Азитромицин нельзя вводить внутривенно струйно или внутримышечно!

Препарат вводится внутривенно капельно в течение 3 часов.

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

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; нарушение функции печени тяжелой степени; детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.2); одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Миастения; нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести; терминальная почечная недостаточность с СКФ (скорость клубочковой фильтрации) 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), III

(дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомagneмией, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца, или тяжелой сердечной недостаточностью; одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина.

Особые указания

Также как и 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) (см. раздел 4.8). 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 симптомов аллергической реакции.

Препарат Азитромицин следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности (см. раздел 4.3).

При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, терапию препаратом Азитромицин следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени (см. раздел 4.3).

При нарушении функции почек: 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%. Терапию препаратом следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Азитромицин следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в том числе грибковых. Препарат Азитромицин не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, 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 (см. раздел 4.3 и 4.5).

При длительном приеме препарата Азитромицин возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата Азитромицин, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны (см. раздел 4.8).

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» (см. раздел 4.8).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Азитромицин у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов), в том числе с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомagneмии, клинически значимой брадикардии, аритмии сердца или тяжелой сердечной недостаточности.

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

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 (см. раздел 4.8).

Применение препарата Азитромицин может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Вспомогательные вещества

Азитромицин содержит 198,3 мг натрия в одном флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Эффективность и безопасность применения у детей до 18 лет лекарственной формы препарата Азитромицин, предназначенной для в/в инфузий, не установлена.

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 (дидезоксинозин)

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 (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.

Алколоиды спорыньи

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алколоидов спорыньи не рекомендуется (см. раздел 4.4).

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 изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). 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 циклоспорин (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})

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 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 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 3 раза в день) вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в сыворотке крови. Клинически значимых побочных эффектов 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.

Теофиллин

Не выявлено взаимодействие 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 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

При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

В период грудного вскармливания применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. 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 скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями 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 обмена веществ 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, 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

нечасто – ощущение сердцебиения;
частота неизвестна – увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия 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.

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, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП);

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 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет: 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, линкозамыны и стрептограмыны; 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, анаэробов, внутриклеточных и других микроорганизмов.

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

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>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</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

В большинстве случаев чувствительные микроорганизмы:

1. Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный)

Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительный)

Streptococcus pyogenes

2. Грамотрицательные аэробы

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Neisseria gonorrhoeae

3. Анаэробы

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

4. Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Borrelia burgdorferi

Микроорганизмы, способные развить устойчивость к азитромицину:

Грамположительные аэробы

Streptococcus pneumoniae (пенициллин-устойчивый)

Изначально устойчивые микроорганизмы:

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis

Staphylococci (метициллин-устойчивые стафилококки проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам)

Грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.

Анаэробы

Bacteroides fragilis

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

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.

Распределение

У здоровых добровольцев при внутривенной инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) в течение 3 часов максимальная концентрация препарата 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» составила 8,03 мкг•ч/мл. Схожие фармакокинетические значения были получены и у пациентов с внебольничной пневмонией, которым назначались внутривенные инфузии (3-х часовые) на протяжении от 2 до 5 дней.

Биотрансформация

Препарат метаболизируется в печени. Метаболиты не обладают противомикробной активностью.

Элиминация

Период полувыведения препарата составляет 65-72 часа. Высокий уровень наблюдаемого объема распределения (33,3 л/кг) и клиренса плазмы (10,2 мл/мин/кг) позволяет предположить, что длительный период полувыведения препарата является следствием накопления антибиотика в тканях с последующим медленным его высвобождением. После введения ежедневной дозы азитромицина 500 мг (продолжительность инфузии 1 час) в течение 5 дней в среднем 14% от дозы выводится почками на протяжении 24-часового интервала дозирования.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

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.

Приготовленный раствор

Восстановленный и приготовленный разведенный раствор следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте.

Лиофилизат: При температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления или восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 500 мг действующего вещества, во флаконы из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловой пробкой и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку или по 5 флаконов с ложементом/блистером или без него 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 лекарственный препарат сохраняет свою химическую и физическую стабильность в течение 24 часов при хранении при температуре 25°C.

С микробиологической точки зрения, если способ вскрытия/восстановления не исключает риск микробного загрязнения, продукт следует использовать немедленно. Если продукт не был использован немедленно, за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

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

Перед введением восстановленный раствор необходимо дополнительно разбавить.

2 этап – разведение восстановленного раствора (100 мг/мл)

проводится непосредственно перед введением. Раствор, содержащий 1,0 или 2,0 мг/мл азитромицина, получают путем переноса 5 мл исходного раствора азитромицина (100 мг/мл) в соответствующее количество любого из перечисленных ниже разбавителей:

- 0,9 % раствор хлорида натрия,
- 5 % раствор декстрозы или
- раствор Рингера.

Концентрация азитромицина в растворе для инфузий	Количество растворителя	Время введения
1,0 мг/мл	500 мл	3 часа
2,0 мг/мл	250 мл	1 час

Микробиологическая безопасность зависит от соблюдения контролируемых и валидированных асептических условий. Восстановленный и разведенный раствор,

приготовленный в соответствии с инструкцией, химически и физически стабилен в течение 24 часов при 25°C или в течение 7 дней при 2°C - 8°C. Восстановленный и разведенный раствор следует использовать немедленно. За условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Препараты для парентерального введения перед введением следует визуально проверить на наличие частиц в растворе. Если в восстановленном растворе обнаруживаются частицы, его следует утилизировать.

Дозу 500 мг азитромицина в виде порошка для приготовления раствора для инфузий, разведенного, как описано выше, рекомендуется вводить в виде внутривенной инфузии в течение не менее 60 минут.

Азитромицин не следует вводить в виде внутривенного болюса или внутримышечной инъекции.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аргументум»

Юридический адрес: 121471, г. Москва, Можайское шоссе, д. 29, этаж 1, помещение VI, комната 39, офис 62

Фактический адрес: 142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение Развилковское, пос. Развилка, владение 12, строение 1, этаж 3, офис 6-7.

Тел.: +7 (499) 110 09 12, +7 (916) 205-06-04

Электронная почта: safety@argumentum-ag.ru

Веб-сайт: <http://argumentum-ag.ru>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Аргументум»

Юридический адрес: 121471, г. Москва, Можайское шоссе, д. 29, этаж 1, помещение VI, комната 39, офис 62

Фактический адрес: 142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение Развилковское, пос. Развилка, владение 12, строение 1, этаж 3, офис 6-7.

Тел.: +7 (499) 110 09 12, +7 (916) 205-06-04

Электронная почта: safety@argumentum-ag.ru

Веб-сайт: <http://argumentum-ag.ru>

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска 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