

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗИРОМИН

(ZIROMIN)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка містить азитроміцину (у формі азитроміцину дигідрату) 500 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль прежелатинізований, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кальцію гідрофосфат, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад оболонки: «Опадри» білий (Y-1-7000): гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонне кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Зазвичай чутливі види
Аеробні грампозитивні бактерії: <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий) <i>Streptococcus pyogenes</i> (групи А)
Аеробні грамнегативні бактерії: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
Інші мікроорганізми: <i>Chlamydia trachomatis</i>
Види, які можуть набувати резистентності
Аеробні грампозитивні бактерії: <i>Streptococcus pneumonia</i> (з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний)
Резистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії: <i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи MRSA, MRSE ¹
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

¹Метицилінрезистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-3 години після прийому азитроміцину.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у плазмі крові. При прийомі внутрішньо азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування азитроміцину з тканинами. Уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (VVss) становив 31,1 л/кг.

Виведення

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 діб. Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяється у незміненому вигляді із сечею упродовж наступних 3 діб. Особливо високі концентрації

незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладинози кон'югата. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування таких інфекцій, спричинених одним або кількома чутливими мікроорганізмами:

- бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- синусит;
- фарингіт/тонзиліт;
- середній отит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, а також до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувалися приблизно на 25 %. Азитроміцин слід приймати принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому антациду.

Цетиризин. При одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 діб із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

Диданозин. При одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин. Одночасне застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та дигоксину призводить до порушення мікробного метаболізму макролідних антибіотиків в кишечнику у деяких пацієнтів. Отже, при одночасному застосуванні азитроміцину та дигоксину слід враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові.

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та 1200 мг або багаторазові дози 600 мг азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику або виділення із сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрацію фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована.

Похідні ріжків. У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків сприяє швидкому розвитку ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід одночасно застосовувати з похідними ріжків.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважається, що азитроміцин не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, яка спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс. Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижченаведених засобів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому P450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази).

Карбамазепін. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циметидин. У фармакокінетичному дослідженні впливу одноразової дози циметидину, прийнятої за 2 години до прийому азитроміцину, на фармакокінетику азитроміцину жодних змін у фармакокінетиці азитроміцину не спостерігалось.

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину та пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід проводити моніторинг протромбінового часу у разі призначення азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. За результатами дослідження фармакокінетики, при одночасному пероральному застосуванні азитроміцину у дозі 500 мг протягом 3 діб з наступним прийомом одноразової дози циклоспорину 10 мг/кг внутрішньо було виявлено значуще збільшення значень C_{max} і AUC_{0-5} циклоспорину (на 24 % і 21 % відповідно), проте значення $AUC_{0-\infty}$ значуще не змінилося. Якщо одночасне застосування вважається виправданим, слід проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Ефавіренц. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щоденно протягом 7 діб не спричиняло будь-якої клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії.

Флуконазол. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводить до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Загальна експозиція і період

напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте спостерігалось клінічно незначне зниження $C_{\max}$ (18 %) азитроміцину.

Індінавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індінавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 діб.

Метилпреднізолон. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин суттєво не впливав на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 діб не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу у дозі 15 мг.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалось, тому немає потреби у корекції дозування.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрацію цих засобів у плазмі крові. Нейтропенія спостерігалась у суб'єктів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

Силденафіл. Не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на значення AUC і $C_{\max}$ силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту у здорових добровольців чоловічої статі.

Терфенадин. У фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Не можна виключити можливість такої взаємодії повністю, однак даних про наявність такої взаємодії немає.

Теофілін. Відсутні дані щодо клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину і теофіліну.

Триазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг в перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг триазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники триазоламу порівняно із застосуванням триазоламу і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) упродовж 7 діб з азитроміцином 1200 мг на 7-му добу суттєво не впливало на $C_{\max}$, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в плазмі крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Особливості застосування.

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції у ротоглотці, щодо профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину. Препаратом вибору для лікування фарингіту/тонзиліту, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, та профілактики ревматичної атаки є пеніцилін.

Реакції гіперчутливості

При застосуванні азитроміцину повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), DRESS-синдром. Деякі з цих реакцій спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і лікування.

Розвиток суперінфекції

Азитроміцин може спричинити розвиток суперінфекції. При застосуванні препарату слід проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

Подовження інтервалу QT

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, яке підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалось при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів із підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації. Препарат застосовувати з обережністю пацієнтам:

- із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших засобів, що подовжують інтервал QT, наприклад: антиаритмічні препарати класів IA III, цисаприд і терфенадин;
- із порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- із клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Діарея, асоційована з *Clostridium difficile* (*C. difficile*)

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про діарею, асоційовану *C. difficile* (CDAD), серйозність якої варіювалась від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. *C. difficile* продукує токсини A і B, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно мати на увазі ймовірність розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельно вести історію хвороби, оскільки CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату та розпочати специфічну терапію.

Гепатотоксичні реакції

Під час застосування азитроміцину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функцій печінки. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби. Слід проводити аналізи/проби функцій печінки у разі розвитку симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією. У разі виявлення порушень функції

печінки застосування препарату слід припинити.

Препарат застосовувати з обережністю пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки, оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином. Препарат застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Застосування пацієнтам із myasthenia gravis

При застосуванні азитроміцину повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому.

Застосування пацієнтам із непереносимістю лактози

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. Препарат слід застосовувати у період вагітності лише за життєвими показаннями.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає азитроміцин у грудне молоко. Тому в період годування груддю препарат слід застосовувати лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані щодо впливу азитроміцину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки слід приймати за годину до чи через 2 години після вживання їжі. Препарат застосовувати 1 раз на добу.

1

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку, та діти з масою тіла понад 45 кг

Загальна доза азитроміцину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування – 3 доби.

Неускладнені інфекції, що передаються статевим шляхом, спричинені Chlamydia trachomatis:

рекомендована доза становить 1000 мг азитроміцину одноразово. Тривалість лікування – 1 доба.

Неускладнені інфекції, що передаються статевим шляхом, спричинені Neisseria gonorrhoeae:

рекомендована доза азитроміцину становить 1000-2000 мг у комбінації з цефтриаксоном у дозі 250-500 мг відповідно до місцевих керівництв із лікування.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Для пацієнтів із незначними порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна застосовувати ті ж самі дози, що й для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Препарат застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Дослідження, пов'язані із застосуванням азитроміцину таким пацієнтам, не проводилися.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям з масою тіла менше 45 кг.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні реакції, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз. Вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху. У разі передозування при необхідності рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримувальних лікувальних заходів.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначалась за допомогою таких критеріїв: дуже часто (> 1/10), часто (від > 1/100 до < 1/10), нечасто (від > 1/1000 до < 1/100), рідко (від > 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (> 1/10000), невідомо (не можна визначити з наявних даних).

Інфекції та інвазії:

нечасто – кандидоз, оральний кандидоз, вагінальні інфекції; невідомо – псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові і лімфатичної системи:

нечасто – лейкопенія, нейтропенія; невідомо – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості; невідомо – анафілактичні реакції.

З боку метаболізму та харчування:

часто – анорексія.

З боку психіки:

нечасто – нервозність; рідко – ажитація; невідомо – агресивність, неспокій.

З боку нервової системи:

часто – запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія; нечасто – гіпестезія, сонливість, безсоння; невідомо – синкопе, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агеvзія, міастенія гравіс.

З боку органів зору:

часто – зорові розлади.

З боку органів слуху:

часто – глухота; нечасто – порушення слуху, дзвін у вухах; рідко – вертиго. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовувався у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження, більшість із цих проблем мали оборотний характер.

З боку серця:

нечасто – пальпітація; невідомо – тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію.

З боку судин:

невідомо – артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту:

дуже часто – діарея, біль у животі, нудота, метеоризм; часто – блювання, диспепсія; нечасто – гастрит, запор; невідомо – панкреатит, зміна кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – гепатит; рідко – порушення функції печінки; невідомо – печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – висипання, свербіж; нечасто – синдром Стівенса-Джонсона, реакції фотосенсибілізації, кропив'янка; дуже рідко – DRESS-синдром; невідомо – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

часто – артралгія.

З боку сечовидільної системи:

невідомо – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення:

часто – втома, нечасто – біль у грудях, набряки, нездужання, астенія.

Лабораторні показники:

часто – знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату в плазмі крові; нечасто – підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищений рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищений рівень білірубіну в плазмі крові, підвищений рівень сечовини в плазмі крові, підвищений рівень креатиніну в плазмі крові, зміна показників калію в плазмі крові; невідомо – подовження QT-інтервалу на ЕКГ.

Термін придатності.

5 років. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

3 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у блістері; 1 блістер у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджиляр/Стамбул,
Туреччина.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна.