

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни.

Код АТС J01F A10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину

- інфекції верхніх відділів дихальних шляхів та ЛОР-органів (гострий фарингіт і тонзиліт, гострий середній отит, синусит);
- інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (загострення хронічного бронхіту, бактеріальні та атипові пневмонії);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетіго, вторинні піодерматози. Лікування нетяжких форм акне вульгарис;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків;
- тяжкі порушення функції печінки та нирок;
- через теоретичну можливість ерготизму препарат не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Спосіб застосування та дози.

ЗиROMин необхідно застосовувати за годину до або через дві години після вживання їжі, оскільки одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину. Препарат приймають 1 раз на день. Таблетки ковтають, не розжовуючи.

Режим дозування для дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку, та для дітей з масою тіла понад 45 кг:

- інфекції ЛОР-органів: 500 мг (1 таблетка) щоденно протягом 3 діб;
- інфекції дихальних шляхів: 500 мг (1 таблетка) щоденно протягом 3 діб;
- інфекції шкіри та м'яких тканин: 500 мг (1 таблетка) щоденно протягом 3 діб;
- мігруюча еритема: дорослим – 1 раз на добу протягом 5 діб: 1 доба – 1 г (2 таблетки по 500 мг), з 2 по 5 добу – по 500 мг (1 таблетка);
- при акне вульгарис курсова доза становить 6 г. Рекоменується наступна схема лікування: у перші 3 доби призначають по 1 таблетці по 500 мг 1 раз на добу, наступні 9 тижнів – по 1 таблетці по 500 мг 1 раз на тиждень, причому на другий тиждень таблетку застосовують через 7 діб після попереднього прийому;

- неускладнений уретрит або цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*: одноразова доза – 1000 мг азитроміцину (2 таблетки); Курсова доза – 1 г.

У пацієнтів літнього віку фармакокінетичні властивості азитроміцину не відрізняються від властивостей, характерних для молодих людей. Немає необхідності коригувати дозу.

Ниркова недостатність: пацієнтам з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну >40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів із кліренсом креатиніну <40 мл/хв. Відповідно, слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

Печінкова недостатність: оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки.

Побічні реакції.

Зиромин добре переноситься з низькою частотою побічних дій.

Оцінка побічних явищ ґрунтується на класифікації з урахуванням частоти реакцій: дуже часто (≥ 10 %); часто (> 1 % - < 10 %); нечасто (> 0,1 % - < 1 %); рідко (> 0,01 % - < 0,1 %); дуже рідко (< 0,01 %), у тому числі поодинокі випадки.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

Були поодинокі повідомлення про періоди транзиторної слабко вираженої нейтропенії.

Однак причинний зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

З боку психіки: рідко – агресивність, гіперактивність, тривога та нервозність.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення/вертиго, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення смаку та відчуття запахів; рідко – парестезія, астенія, безсоння.

З боку органів слуху: рідко повідомлялось, що макролідні антибіотики спричиняють пошкодження слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про порушення слуху, настання глухоти та дзвін у вухах. 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 серцевої діяльності: рідко – сильне серцебиття, аритмія з пов'язаною шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками) дуже рідко – подовження QT і тріпотіння/мерехтіння шлуночків, артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту: часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія; рідко – запор, зміна кольору язика. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт, панкреатит, диспепсію, мелену.

З боку печінки і жовчного міхура: рідко – гепатит та холестатична жовтяниця, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки; некротичний гепатит і дисфункція печінки, що в рідкісних випадках призводить до летального кінця.

З боку шкіри: рідко – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість; серйозні шкірні реакції (поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз).

нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання;

З боку скелетно-м'язової системи: нечасто – артралгія.

З боку сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: нечасто – вагініт.

Системні порушення: рідко – анафілаксія, включаючи набряк (у рідких випадках призводить до летального кінця), кандидоз.

Зміна лабораторних показників: можливе підвищення рівня креатиніну в сироватці, підвищення фосфокінази, калію; з частотою менше ніж 1 % спостерігались лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення білірубіну, глюкози, підвищення рівня лужної фосфатази.

Передозування.

Типові симптоми передозування: оборотне порушення слуху, виражені нудота, блювання, діарея.

У випадку передозування прийняти активоване вугілля та застосувати загальну симптоматичну та підтримуючу терапію. Антidotу до Зиромину не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Азитроміцин проникає крізь плаценту до плода, однак не було виявлено шкідливого впливу препарату на плід. Відповідні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок відсутні.

Тому азитроміцин можна застосовувати під час вагітності лише у тому випадку, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик та в разі відсутності адекватних альтернативних ліків.

За необхідності застосування препарату в період годування груддю необхідно вирішити питання про припинення годування груддю.

Діти.

Зиромин не призначений для лікування дітей з масою тіла менше 45 кг.

Особливості застосування.

Азитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з пневмонією від середнього до важкого ступеня прояву котрим не можна проводити амбулаторне лікування, а також при наявності наступних факторів ризику:

- інфекційне захворювання, набуте пацієнтом під час перебування в стаціонарі;
- бактеріємія або її ознаки;
- при необхідності госпіталізації;
- пацієнтам літнього віку або слабким пацієнтам;
- пацієнтам з ослабленим імунітетом або функціональною аспленією.

При одночасному застосуванні препарату з іншими антибіотиками може розвинутися псевдомембранозний ентероколіт, спричинений *Clostridium difficile*. У даному випадку необхідно припинити застосування азитроміцину та почати відповідне лікування електролітами, білковими добавками та антибіотиками проти *Clostridium difficile*.

У рідкісних випадках повідомлялось, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками.

Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації.

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу в ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматоїдного поліартриту.

Як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (наприклад мікоз).

Зиромин містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не рекомендується застосовувати препарат.

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

Азитроміцин не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як і всі макроліди, Зиромин при одночасному прийомі може посилювати дію наступних препаратів: варфарину, фенітоїну, триазоламу, ерготаміну.

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, які можуть подовжувати інтервал QT.

Антациди: при вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові максимальні концентрації азитроміцину зменшилися на 30 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за годину до або через 2 години після прийому антациду.

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

Циклоспорин: деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії при одночасному прийомі азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих ліків. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівня циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Кумаринові антикоагулянти: повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумариноподібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин: повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину в кишечнику. Тому у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину треба пам'ятати про можливість підвищення концентрації дигоксину і проводити моніторинг рівня дигоксину.

Метилпреднізолон: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Терфенадин: у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати в комбінації з терфенадином.

Теофілін: азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну здоровими добровольцями. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищених рівнів теофіліну в сироватці крові.

Зидовудин: 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику та виділення з 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 неясна, але може бути корисною для пацієнтів.

Диданозин: при одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Рифабутин: одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів. 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 з азитроміцином не був встановлений.

Циметидин: слід дотримуватись інтервалу між прийомом даного препарату і циметидину не менше 2 годин.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин, представник підгрупи макролідних антибіотиків - азалідів, володіє широким антибактеріальним спектром дії. Зв'язуючись з 50S-субодиницею рибосом, азитроміцин пригнічує синтез білка в мікробній клітині без прояву впливу на синтез полінуклеотидів.

Азитроміцин активний щодо наступних мікроорганізмів *in vitro*, так і при клінічних інфекціях

- грамполозитивних аеробних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, ~~*Streptococcus pyogenes*~~;

- грамнегативних аеробних мікроорганізмів *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*;

- інших мікроорганізмів *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*, *Borrelia burgdorferi* (збудник хвороби Лайма), *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium avium* (MAC).

Азитроміцин проявляє активність щодо *Toxoplasma gondii*.

Активність азитроміцину не зменшується при наявності бета-лактамазопродукуючих бактерій.

До препарату стійкі грамполозитивні бактерії *Enterococcus faecalis* та більшість метицилінстійких штамів *Staphylococcus*; анаеробні бактерії – *Bacteroides fragilis*.

Фармакокінетика.

Азитроміцин легко проникає через гістогематичні бар'єри та поступає в тканини. У легенях, тканинах дихальних шляхів та сечостатевої системи (у тому числі, передміхурової залози), шкірі та м'яких тканинах досягаються концентрації антибіотика, що перевищують його концентрації в плазмі у 10-50 разів, а в осередку інфекції – на 24-34 % більше, ніж у здорових тканинах. Проникає через мембранні клітини (ефективний при інфекціях, спричинених внутрішньоклітинними збудниками). Транспортуються фагоцитами, поліморфноядерними лейкоцитами та макрофагами до місця інфекції, де вивільняється при фагоцитозі. Азитроміцин швидко всмоктується з плазми в клітини та тканини, проникає всередину фагоцитарних клітин та транспортується з ними в осередок запалення і створює високі та стабільні терапевтичні концентрації в інфікованих тканинах, котрі зберігаються протягом 5-7 діб після припинення прийому препарату.

Стійкий у кислому середовищі, ліпофільний Абсолютна біодоступність таблетки становить 34 %. C_{max} (0,4 мг/л) створюється через 2-3 години, явний об'єм розподілу - 31,1 л/кг, зв'язування з білками зворотно пропорційно концентрації в крові і становить 7-50 %. Застосування препарату під час вживання їжі збільшує C_{max} на 23 %, АUC повністю не змінюється. Азитроміцин виводиться, в основному, в незміненому вигляді – 50 % з жовчю, 6 % - із сечею. В печінці деметилується, втрачаючи активність. Плазмовий Cl - 630 мл/хв. Володіє тривалим періодом напіввиведення, що становить 34-68 годин. У літніх чоловіків (65-85 років) параметри фармакокінетики не змінюються, у жінок збільшується C_{max} (на 30-50 %), у дітей віком 1-5 років знижуються C_{max} , $T_{1/2}$, АUC.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

продовгуваті, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C 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.

«Біофарма Ілач Сан. ве Тідж. А.Ш.», Туреччина.

Місцезнаходження.

Акпінар Мах., Османгазі Джад., №: 156, Санджактепе/Стамбул, Туреччина.

Заявник.

«УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД», Велика Британія.