

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Зиромин, 200 мг/5 мл, ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1. Жалпы сипаттамасы

Азитромицин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

5 мл суспензияның құрамында

белсенді зат - 209.6212 мг азитромицин дигидраты (50.0 мг азитромицинге баламалы).

Дәрілік препараттың құрамында бар болуын ескеруді қажет ететін қосымша заттар: сахароза.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ.

Шие мен бананға тән иісі бар ақ түсті біртекті ұнтақ. Қалпына келтірілген суспензия.

Суда ерігеннен кейін - шие мен бананға тән иісі бар ақ немесе ақ дерлік түсті біртекті суспензия.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Зиромин препараты азитромицинге сезімтал патогенді микроорганизмдерден туындаған инфекцияларды емдеу үшін көрсетілген (4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз):

- жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекцияларында, оның ішінде синуситте, фарингитте, тонзиллитте;

- төменгі тыныс алу жолдарының инфекцияларында, оның ішінде бронхитте және пневмонияда;

- жедел ортаңғы отитте;

- тері мен жұмсақ тіндердің инфекцияларында;

- *Chlamydia trachomatis* немесе *Neisseria donoghoeae* (көптеген дәрілерге резистенттілігі жоқ штаммдар) туындатқан жыныстық жолмен берілетін асқынбаған инфекциялар.

Бактерияға қарсы дәрілерді тиісінше пайдалану жөніндегі ресми нұсқаулықтарда қамтылған ақпаратты назарға алу қажет.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Азитромицин басқа антибиотиктерден организмнің тіндеріне жоғары жақындығымен ерекшеленеді. Дәрілік заттың организм тіндеріндегі концентрациясы қан сарысуындағы концентрациялардан 50 есеге дейін асады, ал тіндерден жартылай шығарылу кезеңі 2-4 күн аралығында өзгереді. Осыған байланысты Зиромин препаратын (ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ) және микробқа қарсы басқа препараттарды дозалау режимдерінде елеулі айырмашылықтар бар.

Дозалау

Дене салмағы 45 кг-нан кем балалар мен жасөспірімдерге арналған азитромициннің дозасы дене салмағын ескере отырып есептеледі және 3 күн ішінде тәулігіне бір рет кг дене салмағына 10 мг немесе бірінші күні тәулігіне бір рет кг дене салмағына 10 мг және екінші күннен бесінші күнге дейін тәулігіне бір рет кг дене салмағына 5 мг құрайды (ерекшелік: стрептококкты фарингитті қараңыз).

Пациенттің дене салмағы ескерілген дәрілік затты дозалау режимдері:

Пациенттің дене салмағы	Күндер	Азитромициннің тәуліктік дозасы	Суспензия көлемі
15-25 кг	1-3	200 мг	5 мл

26-35 кг	1-3	300 мг	7,5 мл
36-45 кг	1-3	400 мг	10 мл

Дене салмағы 45 кг-нан асатын ересектер мен жасөспірімдерде үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар түріндегі азитромицинді қолдануға болады (250 мг және 500 мг доза).

5 күндік емдеу схемасы

Баламалы нұсқа ретінде азитромицинді бірінші күні кг дене салмағына 10 мг және емдеудің келесі 4 күні бойы күн сайын кг дене салмағына 5 мг дозада қолдануға болады (тәуліктік дозаны өлшеуіш шприцтің көмегімен оңай өлшеуге болады).

Жедел ортаңғы отит кезінде азитромициннің жалпы дозасы кг дене салмағына 30 мг құрайды. Препарат бір рет немесе 3 күндік немесе 5 күндік емдеу схемасына сәйкес қолданылады (жоғарыда көрсетілген дозалау режимдеріне сәйкес).

Стрептококкты фарингит кезінде азитромицин кг дене салмағына 10 мг немесе кг дене салмағына 20 мг (тәуліктік доза 500 мг аспауы тиіс) дозаларда 3 күн бойы қолданылады. Клиникалық зерттеулерде жоғарыда көрсетілген дозаларда дәрілік заттың салыстырмалы клиникалық тиімділігі бар екені анықталды. Дегенмен, азитромицинді тәулігіне кг дене салмағына 20 мг дозада қолданғанда бактериялардың эрадикация дәрежесі жоғары болады. Пенициллин *Streptococcus pyogenes* туындатқан фарингитті емдеу және ревматизмдік қызбаның профилактикасы үшін бірінші таңдау препараты болып табылатынын назарға алған жөн. Барлық көрсетілімдер бойынша қолданған кезде балалар үшін азитромициннің ең жоғары жалпы дозасы 1500 мг құрайды (ересектер үшін әдеттегі доза).

Дене салмағы 45 кг-нан асатын жасөспірімдерде және ересектерде *жыныстық жолмен берілетін асқынбаған инфекцияларды емдеу кезінде* азитромициннің дозалары:

- *Chlamydia trachomatis* туындатқан инфекциялар - жалпы дозасы 1000 мг құрайды (бір реттік қабылдау);

- *Neisseria gonorrhoeae* сезімтал штаммдарынан туындаған инфекциялар - ұсынылған доза емдеу жөніндегі ұлттық клиникалық нұсқауларға сәйкес 1000 мг немесе 2000 мг (250 мг немесе 500 мг цефтриаксонмен біріктірілімде) құрайды (егер пациенттерде пенициллиндерге және/немесе цефалоспориндерге аллергия болған жағдайда, емдеу жөніндегі ұлттық клиникалық нұсқауларда қамтылған ақпаратты ескерген жөн).

2000 мг дозада қолдану үшін үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар түріндегі азитромицинді (250 мг және 500 мг доза) пайдалануға болады.

Дене салмағы 45 кг кем балалар мен жасөспірімдерде дәрілік затты емдеу жөніндегі қолданыстағы клиникалық нұсқауларға сәйкес пайдалану қажет.

Қолдану ұзақтығы

Әдетте, балалар мен ересектерде тиісті дозада азитромицинмен 3 күндік емдеу режимі қолданылады. Баламалы нұсқа ретінде азитромицинмен 5 күндік емдеу схемасын тиісті жалпы дозада қолдануға болады. Пневмонияны азитромицинмен 5 күндік емдеу схемасының тиімділігін растайтын жеткілікті мәліметтер бар; көп жағдайда 3 күндік емдеу схемасы де тиімді.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде азитромицинді ересектердегідей дозада қолдану керек. Егде жастағы пациенттерде жүрек аритмиясының туындауына бейімділік болуы мүмкін, сондықтан мұндай пациенттерде дәрілік затты қолданған кезде «пируэт» типті жүрек аритмиясы мен қарыншалық тахикардияның даму қаупіне байланысты ерекше сақ болу керек (4.4 бөлімді қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Шумақтық сүзілу жылдамдығы 10-80 мл/мин құрайтын, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дәрілік заттың дозасын түзету талап етілмейді (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының жеңіл және ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылулары бар пациенттерде дәрілік заттың дозасын түзету талап етілмейді (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Қолдану тәсілі

Ұнтақ ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған.

Суспензияны дайындау алдында құтыны қарқынды сілкі қажет.

30 мл суспензияны дайындау үшін ішінде 1200 мг азитромицин бар құтыға шприцтің көмегімен 15 мл су қосады.

Құты жабылғаннан кейін біртекті суспензия алу үшін оны қарқынды сілкі қажет.

Дайындалған суспензияны 25°C-ден аспайтын температурада 5 күннен асырмай сақтау керек.

Препаратты тамақ ішуге қарамастан қабылдауға болады.

Препаратты әр қолданар алдында құтыны шайқау қажет.

Дайындалған суспензияны дозалау үшін қаптамадағы өлшеуіш шприц қолданылады.

Суспензия қабылдағаннан кейін өлшеуіш шприц ағынды сумен жуады, кептіреді және препаратпен бірге сақтайды.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

Азитромицинге, эритромицинге, кез келген басқа макролидті немесе кетолидті антибиотиктерге немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Гепатоуыттылық

Бауырдың ауыр аурулары бар пациенттерде Зиромин препаратын сақтықпен қолданған жөн, өйткені азитромициннің организмнен шығарылу процесінде гепатобилиарлық жүйе басым түрде қатысады. Азитромицинді қолдану кезінде бауыр функциясының бұзылуы, гепатит, холестаздық сарғаю, бауыр некрозы және бауыр жеткіліксіздігі, оның ішінде өліммен аяқталған жағдайлар туралы хабарланды (4.8 бөлімді қараңыз); бұл ретте, кейбір пациенттерде бауыр аурулары болған немесе олар басқа гепатоуытты препараттармен емделген.

Бауыр функциясының бұзылуын көрсететін симптомдар дамыған кезде (мысалы, сарғаюмен тез үдейтін астения, несептің күңгірттенуі, қан кетуге бейімділік немесе бауыр энцефалопатиясы) бауырдың функционалдық жағдайын дереу бағалау керек. Бауыр функциясының бұзылуы пайда болған кезде Зироминмен емдеуді тоқтату керек.

Балалардағы гипертрофиялық пилорикалық стеноз

Жаңа туған нәрестелерде эритромицинді қолданғаннан кейін (туғаннан кейінгі алғашқы 42 күндегі емдеу) гипертрофиялық пилорикалық стеноздың даму жағдайлары тіркелді. Егер баланы тамақтандыру кезінде құсу немесе тітіркену пайда болса, ата-аналар немесе балаға күтім жасайтын адамдар дәрігермен кеңесу керек. *Clostridium difficile* (CDAD) тудырған диарея

Азитромицинді қоса алғанда, антибиотиктердің көпшілігін қолданғанда *Clostridium difficile* туындатқан диареяның пайда болу жағдайлары туралы хабарланды, оның көріністерінің ауырлығы диареяның жеңіл түрінен өліммен аяқталған колитке дейін өзгеруі мүмкін. Антибиотикпен емдеу аясында ішек микрофлорасы өзгереді, бұл *Clostridium difficile* штамдарының шамадан тыс өсуіне әкелуі мүмкін.

Clostridium difficile диареяның дамуына ықпал ететін А және В токсиндерін шығарады. Гипертоксин өндіретін *Clostridium difficile* штамдары анағұрлым жоғары ауру мен өлім-жітімді шарттайды, олар антибиотикпен емдеуге резистентті болуы мүмкін болғандықтан, колэктомия жасау қажет болуы мүмкін. Сондықтан антибиотиктерді қолданғаннан кейін диарея дамыған барлық пациенттерде *Clostridium difficile* туындаған

диареяның туындау қаупін назарға алу керек. Сонымен қатар, мұндай пациенттерде анамнезді мұқият жинау керек, өйткені *Clostridium difficile* туындаған диарея антибиотиктерді қабылдағаннан кейін екі айдан кейін де дамуы мүмкін.

Жалған жарғақшалы колит

Жалған жарғақшалы колит жағдайлары макролидті антибиотиктерді қолданғаннан кейін тіркелді. Осыған байланысты азитромицинмен емдеуден кейін шамамен 3 апта ішінде пайда болатын диареясы бар пациенттерде осы аурудың даму қаупін ескеру керек. Зиромин препаратымен емдеу аясында пайда болған жалған жарғақшалы колиті бар пациенттерде ішек перистальтикасын төмендететін дәрілік заттарды қолдануға болмайды.

Суперинфекциялар

Зиромин препаратымен емдеу кезінде резистентті патогенді микроорганизмдерден (мысалы, зенді инфекцияларының қоздырғыштары) туындаған суперинфекциядан туындаған симптомдардың даму қаупін ескеру керек). Суперинфекция дамыған кезде препаратты қабылдауды тоқтату және тиісті ем жүргізу қажеттілігі туындауы мүмкін.

Айқаспалы резистенттілік

Айқаспалы резистенттілікке байланысты Зиромин препаратымен емді эритромицинге резистентті грамоң микроорганизмдерден және метициллинге резистентті стафилококктар штамдарының көпшілігінен туындаған инфекциялық аурулары бар пациенттерде жүргізуге болмайды. Географиялық аймақта эритромицинге және басқа антибиотиктерге резистентті микроорганизмдер штамдарының таралуы туралы ақпаратты назарға алу қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (шумақтық сүзілу жылдамдығы 10 мл/мин кем) Зиромин препаратын сақтықпен қолданған жөн, өйткені мұндай пациенттерде қан плазмасындағы азитромицин концентрациясы 33% - ға артқаны анықталды (5.2 бөлімді қараңыз).

Ауыр инфекциялар

Зиромин препараты қандағы антибиотиктің жоғары концентрациясына тез жету қажеттілігі бар ауыр инфекцияларды емдеуге арналмаған.

Ұзақ қолдану

Жоғарыда көрсетілген көрсеткіштер кезінде азитромицинді ұзақ уақыт қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ. Жиі қайталанатын инфекциялар кезінде баламалы антибиотиктерді қолдану туралы мәселені қарастырған жөн.

Фарингит/тонзиллит

Зиромин препараты *Streptococcus pyogenes* туындатқан фарингитті немесе тонзиллитті емдеуге арналған таңдау препараты болып табылмайды. Пенициллин жедел ревматизмдік қызбаны емдеу және алдын-алу үшін таңдау препараты болып табылады.

Синусит

Зиромин препараты көбінесе синуситті емдеуге арналған таңдау препараты болып табылмайды.

Жедел ортаңғы отит

Зиромин препараты көбінесе жедел ортаңғы отитті емдеуге арналған дәрі болып табылмайды.

Инфекция жұққан күйіктер

Зиромин препараты инфекция жұққан күйікті емдеуге арналмаған.

Жыныстық жолмен берілетін инфекциялар

Жыныстық жолмен берілетін инфекциялар кезінде *Treponema pallidum* туындатқан қатар жүретін аурудың болуын болдырмау керек.

Неврологиялық және психикалық бұзылулар

Неврологиялық және психикалық бұзылулары бар пациенттерде Зиромин препаратын сақтықпен қолданған жөн.

Аса жоғары сезімталдық

Азитромицинді пайдалану кезінде эритромицинді немесе басқа макролидтерді қолданғандағыдай, сирек жағдайларда ангионевроздық ісінууді және анафилаксияны (сирек өліммен аяқталатын), жедел жайылған экзантематозды пустулезді (AGEP), Стивенс-Джонсон синдромын (SJS), уытты эпидермальді некролизді (TEN) (сирек өліммен аяқталатын) қоса алғанда, ауыр аллергиялық реакциялар және эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакция (DRESS) байқалды. Азитромицинді қолданумен байланысты жоғарыда аталған реакциялардың кейбірі қайталанатын симптомдармен қатарлас жүрді және ұзаққа созылатын уақыт бақылау мен емдеуді қажет етті. Аллергиялық реакция туындаған жағдайда, Зиромин препаратын қолдануды тоқтатып, тиісті емдеуді бастау қажет. Симптоматикалық емді тоқтатқаннан кейін аллергия симптомдары қайтадан пайда болуы мүмкін екенін есте ұстаған жөн.

Қастауыш алкалоидтары (қастауыш алкалоидтарының туындылары)

Қастауыш алкалоидтары мен макролидті антибиотиктерді бір мезгілде қолданғанда эрготизм анағұрлым қысқа мерзімде дамығаны анықталды. Азитромицин мен қастауыш алкалоидтарының өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Эрготизмнің даму қаупіне байланысты Зиромин препаратын және қастауыш алкалоидтарының туындыларын бірге қолдануға болмайды (4.5 бөлімді қараңыз).

QT аралығының ұзаруы

Азитромицинді қоса, макролидтермен ем қабылдаған пациенттерде жүректің реполяризация фазасының ұзаруы және QT аралығының ұзаруы байқалды, бұл «пируэт» типті жүрек аритмиясы мен қарыншалық тахикардияның даму қаупімен байланысты (4.8 бөлімді қараңыз). Зиромин препаратын қолданар алдында қауіптілігі жоғары пациенттерде пайда/қауіп арақатынасын бағалау кезінде QT аралығының ұзару қаупін ескеру қажет, себебі осының нәтижесінде жүрек тоқтап қалуы (кейде өліммен аяқталуы) туындауы мүмкін.

QT аралығының ұзаруына қатысты қауіп топтары:

- туа біткен немесе құжатпен расталған QT аралығының ұзаруы жүре пайда болған түрлері бар пациенттер;
- IA класының (хинидин және прокаинамид) және III класының (дофетилид, амиодарон және соталол) аритмияға қарсы препараттар, цисаприд және терфенадин (4.5 бөлімді қараңыз), психозға қарсы дәрілер (пимозид), антидепрессанттар (циталопрам), фторхинолондар (моксифлоксацин және левофлоксацин) сияқты QT аралығын ұзартатын басқа дәрілік заттармен бір мезгілде ем алатын пациенттер;
- су-электролит теңгерімінің бұзылуы, әсіресе гипокалиемия және гипомагниемиясы бар пациенттер;
- клиникалық тұрғыдан маңызы бар брадикардиясы, жүрек аритмиясы немесе ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер;
- әйел пациенттер және бұрыннан проаритмиясы бар егде жастағы пациенттер.

Миастения гравис

Азитромицинмен емдеу кезінде пациенттерде миастения гравис симптомдары асқынған немесе миастениялық синдром дамыған деген хабарламалар бар (4.8 бөлімді қараңыз).

Гидроксихлорохин немесе хлорохин

Гидроксихлорохин немесе хлорохин қабылдайтын кез келген пациенттерді емдеу үшін азитромицин тағайындар алдында жүрек-қантамыр құбылыстарының және жүрек-қантамыр ауруларынан болатын өлім-жітімнің жоғары қаупі мүмкіндігіне байланысты пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет (4.5 бөлімді қараңыз).

Қосымша заттар

Зиромин препаратының құрамында сахароза бар, сондықтан фруктоза көтере алмаушылығымен, глюкоза-галактоза мальабсорбциясымен немесе сахароза-изомальтаза жеткіліксіздігімен сипатталатын сирек тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

5 мл дайындалған суспензия құрамында 3,63 г сахароза бар, мұны препаратты қант диабеті бар пациенттерде қолданған кезде ескеру керек.

Зиромин препаратының құрамында натрий бензоаты (5 мл дайындалған суспензияда 14,32 мг) бар, ол жаңа туған нәрестелерде (4 аптаға дейін) сарғаюды (тері мен ақ қабықтың сары түске боялуы) күшейте алады. Қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауына байланысты, оның альбуминмен байланысынан ығыстырылу салдарынан, жаңа туылған нәрестелерде сарғаю күшейген кезде ядролық сарғаю пайда болуы мүмкін (kernicterus, ми тінінде конъюгацияланған билирубин шөгінділері).

Зиромин препаратының құрамында 5 мл дайындалған суспензияда 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, яғни іс жүзінде «құрамында натрий жоқ».

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Антацидтер және тұз қышқылы секрециясының тежегіштері

Зерттеулердің бірінде бейорганикалық қосылыстар болып табылатын антацидтермен бір мезгілде қабылдаған кезде қан сарысуындағы азитромициннің (C_{max}) ең жоғары концентрациясы 24% - ға төмендегені анықталды; бұл ретте дәрілік заттың сіңу дәрежесі кеміген жоқ («концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан (AUC) мәні бойынша бағалау). Зиромин препаратын жоғарыда көрсетілген антацидтермен бір мезгілде қабылдауға болмайды, дәрілік заттарды қабылдау арасындағы аралық 2-3 сағатты құрауы тиіс.

Циметидин азитромициннің сіңу жылдамдығы мен дәрежесіне әсер еткен жоқ, сондықтан циметидинді Зиромин препаратымен бір мезгілде қабылдауға болады.

Цетиризин

Дені сау еріктілерде азитромицин мен цетиризинді (20 мг) 5 күн бойы тепе-тең жағдайда пайдаланған кезде фармакокинетикалық өзара әрекеттесу мен QT аралық ұзақтығының елеулі өзгерістері байқалған жоқ.

Қастауыш алкалоидтары (қастауыш алкалоидтарының туындылары)

Осы уақытқа дейін азитромициннің дигидроэрготаминмен немесе гидрогенизацияланбаған қастауыш алкалоидтарымен қандай да бір өзара әрекеттесу тіркелмегеніне қарамастан, вазоконстрикторлық әсердің және қанайналым бұзылыстарының, әсіресе қол саусақтарында және аяқ башпайларында, даму қаупін жоққа шығаруға болмайды. Сондықтан сақтық шарасы ретінде Зиромин препаратын қастауыш алкалоидтарымен және олардың туындыларымен біріктірілімде қолдануға болмайды (4.4 бөлімді қараңыз).

Вирусқа қарсы дәрілер

Қазіргі уақытта азитромициннің вирусқа қарсы дәрілермен өзара әрекеттесуі туралы деректер көлемі дозалау режимін түзету бойынша ұсынымдар беру үшін жеткіліксіз болып табылады; төменде көрсетілген препараттармен өзара әрекеттесу зерттелген.

Зидовудин

Азитромицинді бір мезгілде қолданғанда (1000 мг дозада бір рет қабылдау; 600 мг немесе 1200 мг дозада көп реттік қабылдау) бүйрекпен шығарылуын қоса, зидовудин немесе оның глюкуронидтік метаболитінің фармакокинетикасына елеусіз әсер етті. Бұл ретте шеткері қанның моноклеарлы жасушаларында фосфорланған зидовудин, клиникалық белсенді метаболит концентрациясының жоғарылауы байқалды; бұл жағдайдың клиникалық маңыздылығы белгісіз, дегенмен бұл пациенттер үшін артықшылық бола алады.

Диданозин

Адамның иммунтапшылығы вирусын (АИТВ) жұқтырған 6 пациентте азитромицинді (тәулігіне 1200 мг) және диданозинді (тәулігіне 400 мг) бірге қолданғанда диданозиннің фармакокинетикасы азитромициннің орнына плацебо алған пациенттерден айырмашылығы жоқ.

Рифабутин

Азитромицин мен рифабутинді біріктіріп қолданған кезде қан сарысуындағы екі дәрілік заттың орташа концентрациясы айтарлықтай өзгерген жоқ.

Пациенттерде азитромицин мен рифабутинді бір мезгілде пайдаланған кезде нейтропения байқалған (4.8-бөлімді қараңыз).

Дигоксин және колхицин (P-гликопротеин субстраттары)

Азитромицинді және дигоксин мен колхицин сияқты P-гликопротеин субстраттарын қоса, макролидті антибиотиктерді бір мезгілде қолданғанда қан сарысуындағы соңғысының концентрациясының жоғарылауы байқалған. Зиромин препаратын және дигоксин сияқты P-гликопротеин субстраттарын бірге пайдаланған кезде соңғысының қан сарысуындағы концентрациясының жоғарылау қаупін ескеру керек. Зироминмен емдеуді тоқтатқан кезде және одан кейін клиникалық мониторинг жүргізу қажет; қажет болған жағдайда қан сарысуындағы дигоксин концентрациясын арттыру керек.

Азитромицин бауырдағы P450 цитохромы жүйесінің ферменттеріне айтарлықтай әсер етпейді. Азитромицинге эритромицин мен басқа макролидтер енетін фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер тән болуы екіталай. Препарат метаболит-цитохром кешенінің түзілуі арқылы бауырдағы P450 цитохромы жүйесінің ферменттерін индукцияламайды және тежемейді. Клиникалық зерттеулерде аторвастатин, карбамазепин, эфавиренз, флуконазол, индинавир, метилпреднизолон, мидазолам, силденафил, триазолам, триметоприм/сульфаметоксазол біріктірілімі сияқты P450 цитохром жүйесі ферменттерінің қатысуымен метаболизденетін азитромицин мен дәрілік заттардың арасындағы елеулі өзара әрекеттесуі байқалмаған. Дегенмен, жоғарыда аталған дәрілік заттарды Зиромин препаратымен бір мезгілде қолданған кезде сақ болу керек.

Аторвастатин

Азитромицинді (тәулігіне 500 мг) және аторвастатинді (тәулігіне 10 мг) бірге пайдаланған кезде қан плазмасындағы соңғысының концентрациясы өзгерген жоқ (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктазасын тежеуді зерттеу нәтижелері негізінде бағалау). Бұл ретте статиндермен біріктіріп азитромицин алған пациенттерде постмаркетингтік кезеңде рабдомиолиз жағдайлары тіркелді.

Теофиллин

Фармакокинетикалық және клиникалық зерттеулерде азитромицин мен теофиллин арасындағы өзара әрекеттесулер анықталған жоқ. Теофиллин мен басқа макролидтер арасындағы өзара әрекеттесулер туралы хабарламалардың болуына байланысты, Зиромин препаратын теофиллинмен бірге қолданғанда қан плазмасындағы соңғысының концентрациясының жоғарылауымен байланысты типтік симптомдарды анықтау мақсатында пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу қажет.

Антикоагулянттар

Дені сау еріктілердегі фармакокинетикалық зерттеулерде азитромицин варфариннің антикоагулянттық әсеріне әсер еткен жоқ (бір рет 15 мг). Алайда, азитромицинмен бір мезгілде қабылдау кезінде кумарин қатарындағы пероральді антикоагулянттардың антикоагулянттық әсерінің күшеюі туралы хабарламалар бар, бұл ретте себеп-салдарлық байланыс орнатылмаған. Мұндай біріктірілімдерді пациенттерде пайдаланған кезде протромбин уақытына жиі мониторинг жүргізген жөн.

Циклоспорин

3 күн ішінде азитромицинді тәулігіне 500 мг дозада, содан кейін циклоспоринді 10 мг/кг дозада бір рет ішке қабылдаған дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген фармакокинетикалық зерттеуде циклоспорин үшін C_{max} және AUC_{0-5} мәндерінің едәуір артқаны анықталды. Зиромин мен циклоспорин препаратын бір мезгілде қолданғанда сақ болу керек және қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясын бақылаған жөн, сондай-ақ оның дозасын тиісті түрде түзету керек.

Терфенадин

Фармакокинетикалық зерттеулерде азитромицин мен терфенадин арасындағы өзара әрекеттесу байқалған жоқ. Мұндай өзара әрекеттесу қауіпін толығымен жоққа шығаруға болмайтын жағдайлар туралы сирек хабарламалар бар, бірақ бұл жағдайда дәрілік заттардың өзара әрекеттесуінің тікелей дәлелі табылған жоқ. Зиромин препараты мен терфенадинді біріктіріп қолданғанда сақ болу керек.

Басқа антибиотиктер

Азитромицинге және макролидті антибиотиктерге (мысалы, эритромицин), сондай-ақ линкомицин мен клиндамицинге қатарлас резистенттіліктің даму қауіпін назарға алған жөн; осы топтағы бірнеше дәрілік заттарды бірге пайдалану ұсынылмайды.

QT аралығын ұзартатын дәрілік заттар

Зиромин препаратын QT аралығын ұзартатын басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қолдануға болмайды (4.4 бөлімді қараңыз).

Нелфинавир

Нелфинавир (тәулігіне үш рет 750 мг) мен азитромицинді (1200 мг) тепе-теңдік күйде бірге пайдаланған кезде соңғысының қан плазмасындағы концентрациясы жоғарылаған; бұл ретте клиникалық маңызды жағымсыз реакциялар тіркелмеген, азитромицин дозасын түзету талап етілмейді.

Гидроксихлорохин немесе хлорохин

Бақылау деректері ревматоидты артритпен ауыратын науқастарда азитромицинді гидроксихлорохинмен бір мезгілде қолдану жүрек-қан тамыр құбылыстары мен жүрек-қан тамыр ауруларынан болатын өлім қауіпінің жоғарылауымен байланысты екенін көрсетті. Гидроксихлорохин қабылдайтын кез келген пациенттерді емдеу үшін азитромицин тағайындар алдында пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет. Хлорохинмен ұқсас қауіп мүмкіндігіне байланысты хлорохин қабылдайтын кез келген пациенттерде азитромицин тағайындалғанға дейін пайда мен қауіп арақатынасына осындай мұқият бағалау жүргізу керек.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Қазіргі уақытта жүкті әйелдерде Зиромин препаратын қолдану туралы деректер жеткіліксіз. Жануарларға жүргізілген репродуктивті уыттылық зерттеулерінде азитромицин плацента арқылы енгені анықталды, бірақ тератогендік әсерлер байқалмады (5.3 бөлімді қараңыз). Зиромин препаратын жүкті әйелдерде бұл аса қажет болған жағдайларда ғана қолданған жөн, өйткені қазіргі уақытта препаратты қолдану қауіпсіздігіне түпкілікті баға беру мүмкін емес.

Бала емізу

Жарияланған шектеулі деректер азитромициннің емшек сүтімен бөлінетіндігін көрсетеді, бұл ретте болжамды ең жоғары доза тәулігіне орташа 0,1-0,7 мг/кг құрайды. Азитромицин емшек сүтімен қоректенетін балаларда ауыр жағымсыз реакциялар туғызбады. Емшек сүтімен қоректенетін балада сезімталдық, диарея және микоздық инфекция байқалуы мүмкін. Бала емізуді тоқтату немесе Зиромин препаратымен емді уақытша тоқтату/тоқтату мәселесінде шешім қабылдау кезінде бала үшін емізудің пайдасын және препаратты ана үшін қолданудың артықшылықтарын ескеру керек.

Фертильділігі

Егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеуде азитромицин жүктілік жағдайларының жиілігін төмендететіні анықталды. Бұл жағдайдың адам үшін клиникалық маңызы белгісіз.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Азитромицинді қолдану тәжірибесі, әдетте, препарат зейін қою қабілетіне және реакция жылдамдығына әсер етпейтінін көрсетеді. Алайда, пайда болған жағымсыз реакциялар

(4.8 бөлімді қараңыз) реакция жылдамдығын өзгерте алады және көлік құралдарын жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялар төменде MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық класстарға сәйкес келтірілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері келесідей анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

Жағымсыз реакциялар клиникалық зерттеулерге қатысқан пациенттердің шамамен 13%-ында байқалды; асқазан-ішек бұзылыстары анағұрлым жиі тіркелді.

Клиникалық зерттеулерде және маркетингтен кейінгі кезеңде байқалған және азитромицинді қолданумен байланысты немесе байланысты болуы мүмкін жағымсыз реакциялар

Инфекциялық және паразиттік аурулар: жиі емес - кандидоз, қынап инфекциялары, пневмония, зеңдік инфекция, бактериялық инфекция, фарингит, гастроэнтерит, респираторлық аурулар, ринит, ауыз қуысының кандидозы; жиілігі белгісіз - жалған жарғақшалы колит (4.8 бөлімді қараңыз).

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: жиі емес - лейкопения, нейтропения, эозинофилия; жиілігі белгісіз - тромбоцитопения, гемолиздік анемия.

Иммундық жүйе тарапынан: жиі емес - ангионевроздық ісіну, аса жоғары сезімталдық реакциялары; жиілігі белгісіз-ауыр (кейде өмірге қауіп төндіретін) анафилаксиялық реакциялар (мысалы, анафилаксиялық шок) (4.4 бөлімді қараңыз).

Зат алмасу және тамақтану тарапынан: жиі емес - анорексия.

Психикалық бұзылулар: жиі емес - күйгелектік, ұйқысыздық; сирек - ажитация; жиілігі белгісіз - озбырлық, үрей, сандырақтау, елестеулер.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - бас ауыруы; жиі емес - бас айналу, ұйқышылық, дәм сезудің бұзылуы, парестезия; жиілігі белгісіз - естен тану, құрысулар, гипестезия, психомоторлы қозу, иіс/дәм сезудің жоғалуы, паросмия, миастения гравис (4.4 бөлімді қараңыз).

Көру мүшесі тарапынан: жиі емес - көрудің бұзылуы.

Есту мүшесі тарапынан және лабиринтті бұзылулар: жиі емес - есту мүшелері тарапынан бұзылулар, вертиго; жиілігі белгісіз - керендік және/немесе құлақтағы шуды қоса алғанда, естудің бұзылуы.

Жүрек тарапынан: жиі емес - пальпитация; жиілігі белгісіз - «пируэт» типті қарыншалық тахикардия (4.4 бөлімді қараңыз), аритмиялар (4.4 бөлімді қараңыз), қарыншалық тахикардияны қоса алғанда, электрокардиограммадағы QT аралығының ұзаруы (4.4 бөлімді қараңыз).

Қантамырлар тарапынан: жиі емес - ысыну; жиілігі белгісіз - артериялық гипотензия.

Тыныс алу жолдары, кеуде қуысы ағзалары мен көкірек ортасы жүйесі тарапынан: жиі емес - еңтігу, мұрыннан қан кету.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: өте жиі - диарея; жиі - құсу, іштің ауыруы, жүрек айну; жиі емес - іш қату, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, іштің кебуі, ауыздың құрғауы, кекіру, ойық жаралы стоматит, сілекейдің көп бөлінуі, сұйық нәжіс; жиілігі белгісіз - панкреатит, тіл түсінің өзгеруі.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан: сирек - бауыр функциясының бұзылуы, сарғаю, холестаз; жиілігі белгісіз - бауыр жеткіліксіздігі (өліммен аяқталатын сирек жағдайларда), гепатит, бауыр некрозы.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі емес - бөртпе, қышыну, есекжем, дерматит, терінің құрғауы, шамадан тыс терлеу; сирек - фотосезімталдық реакциялары, жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP), эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен дәрілік реакция (DRESS) (жағымсыз реакциялар жиілігін бағалау үшін

«үш ереже» қолданылды); жиілігі белгісіз - Стивенс-Джонсон синдромы (SJS), уытты эпидермальді некролиз (TEN), мультиформалы эритема.

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан: жиі емес - остеоартрит, миалгия, арқаның ауыруы, мойынның ауыруы; жиілігі белгісіз - артралгия.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: жиі емес - дизурия, бүйректің ауыруы; жиілігі белгісіз - интерстициальді нефрит, жедел бүйрек жеткіліксіздігі.

Жыныс мүшелері мен сүт бездері тарапынан: жиі емес - метроррагия, аталық без тарапынан бұзылуы.

Жалпы бұзылулар мен енгізу орнындағы бұзылулар: жиі емес - ісіну, астения, дімкәстік, шаршау, беттің ісінуі, кеуденің ауыруы, дене температурасының жоғарылауы, ауыру, шеткері ісінулер.

Зертханалық және аспаптық зерттеулер нәтижелеріне әсері: жиі - қандағы лимфоциттер санының төмендеуі, қандағы эозинофилдер санының артуы, қандағы бикарбонаттар деңгейінің төмендеуі, қандағы базофилдер, моноциттер мен нейтрофилдер санының артуы; жиі емес - қандағы аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, мочевина және креатинин деңгейлерінің жоғарылауы, қандағы калий концентрациясының өзгеруі, қандағы сілтілік фосфатаза, хлоридтер, глюкоза деңгейлерінің жоғарылауы, қандағы тромбоциттер санының жоғарылауы, гематокриттің төмендеуі, қандағы бикарбонаттар деңгейінің жоғарылауы, қандағы натрий концентрациясының өзгеруі.

Жарақаттар, уыттану және манипуляциялардың асқынуы: жиі емес - хирургиялық араласымнан кейінгі асқынулар.

Клиникалық зерттеулерде және маркетингтен кейінгі кезеңде де байқалған және *Mycobacterium avium* (түрі немесе жиілігі бойынша олар тез арада босап шығатын дәрілік түрлерді немесе баяу босап шығатын дәрілік түрлерді қолданумен байланысты жағымсыз реакциялардан ерекшеленеді) туындатқан инфекциялардың профилактикасы немесе емі ретінде азитромицинді қолданумен байланысты немесе байланысты болуы мүмкін жағымсыз реакциялар

Зат алмасу және тамақтану тарапынан: жиі - анорексия.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - бас айналуы, бас ауыруы, парестезия, дәм сезудің бұзылуы; сирек - гиперстезия.

Көру мүшесі тарапынан: жиі - көрудің бұзылуы.

Есту мүшесі тарапынан және лабиринтті бұзылулар: жиі - керендік; сирек - естудің бұзылуы, құлақтағы шуыл.

Жүрек тарапынан: сирек - пальпитация.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: өте жиі - диарея, іштің ауыруы, жүрек айнуы, метеоризм, іштің жайсыздығы, сұйық нәжіс.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан: сирек - гепатит.

Тері және тері асты міндері тарапынан: жиі - бөртпе, қышыну; сирек-Стивенс-Джонсон синдромы (SJS), фотосезімталдық реакциясы.

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан: жиі-артралгия.

Жалпы бұзылыстар мен енгізу орнындағы бұзылулар: жиі - шаршау; сирек - астения, дімкәстану.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

сондай-ақ «РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай даңғылы, 222 Б

Ұялы телефон: +7 701 786 33 98

электронды пошта: pvpharma@worldmedicine.kz

4.9 Артық дозалануы

Дәрілік затты ұсынылған дозадан асатын дозаларда қолдану кезінде туындайтын жағымсыз реакциялар ұсынылған дозаларда қабылдау кезінде байқалатын жағымсыз реакцияларға ұқсас.

Симптомдары

Макролидті антибиотиктің артық дозалануының әдеттегі симптомдарына естудің қайтымды жоғалуы, айқын жүрек айну, құсу және диарея жатады.

Емі

Қажеттілігінше, артық дозаланған жағдайда, қажет болған жағдайда өмірлік маңызды функциялардың сақталуын қамтамасыз ету, белсендірілген көмірді пайдалану және жалпы симптоматикалық ем жүргізу керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Макролидтер, линкозамидтер және стрептограминдер. Макролидтер. Азитромицин. АТХ коды J01FA10

Азитромицин 15-мүшелі лактонды сақинасы бар азалидтің жартылай синтетикалық туындысы болып табылады; азалидтер макролидті антибиотиктер тобына жатады.

Әсер ету механизмі

Азитромициннің әсер ету механизмі рибосоманың 50S суббірлігімен байланысу есебінен бактериялар ақуызының биосинтезін тежейді; әдетте, дәрілік зат бактериостатикалық әсер етеді.

Фармакокинетика мен фармакодинамика арасындағы өзара байланыс

Азитромициннің тиімділігі айтарлықтай дәрежеде АUC мәндерінің қатынасына және ең төмен тежейтін концентрацияға (ЕТТК) байланысты.

Резистенттілік механизмдері

Микроорганизмдердің азитромицинге резистенттілігін дамыту механизмдері:

- эффлюкс - жасушадан тек 14- және 15-мүшелі макролидтердің шығарылуына ықпал ететін (М-фенотип деп аталатын) цитоплазмалық жарғақшадағы эффлюкс сорғыларының санының артуы;

- нысаналардың модификациясы - 23S рибосомалық рибонуклеин қышқылын (23S рРНҚ) метилдеу кезінде дәрілік заттың рибосомалардағы байланыстыру бөліктеріне жақындығы төмендейді, нәтижесінде В (S_B) тобының стрептограминдеріне (MLS_B-фенотип деп аталатын), макролидтеріне (М) және линкозамидтеріне (L) резистенттілік пайда болады;

- макролидтердің ферментативті инактивациясы (ең аз клиникалық мәні бар).

М-фенотипте азитромицинге кларитромицинге, эритромицинге немесе рокситромицинге толық айқаспалы резистенттілік байқалады, MLS_B-фенотипте қосымша клиндамицинге және стрептограминге айқаспалы резистенттілік байқалады; ішінара айқаспалы резистенттілік 16-мүшелі макролид спирамицинге де байқалады.

Шекті концентрациялар

Микробқа қарсы препараттарға сезімталдықты анықтау жөніндегі Еуропалық комитеттің (EUCAST) деректеріне сәйкес ерітінділердің стандартты серияларын пайдалана отырып, зерттеулерде азитромицинге сезімтал және резистентті микроорганизмдер үшін мынадай ЕТТК белгіленген:

Патогенді микроорганизм	Сезімтал микроорганизмдер	Резистентті микроорганизмдер
<i>Staphylococcus</i> spp.*	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus</i> spp. (А, В, С, G топтары)*	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> #	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л

* Эритромицинді азитромицинге сезімталдықты растау үшін зерттелетін зат ретінде пайдалануға болады.

Монотерапия ретінде 2000 мг дозада бір рет қолданғанда шекті концентрациялар.

Жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы

Бактериялардың жекелеген түрлерінде жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы географиялық аймаққа байланысты және уақыт өте келе өзгеруі мүмкін. Осыған байланысты белгілі бір уақыт кезеңінде, әсіресе ауыр инфекцияларды тиісті емдеу үшін белгілі бір аймақтағы микроорганизмдердің резистенттілігі туралы ақпарат болуы керек. Бактериялардың резистентті штаммдары туралы ақпаратты ескере отырып, азитромицинді қолданудың тиімділігі күмән тудыратын жағдайларда тиісті маманнан кеңес алу керек. Ауыр инфекцияларды емдеу кезінде немесе емдеудің тиімсіздігі кезінде аурудың қоздырғышын және оның азитромицинге сезімталдығын анықтауға бағытталған микробиологиялық диагностика жүргізу қажет.

Төменде соңғы 5 жылда азитромицинге жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы туралы деректер келтірілген (2018 жылғы ақпандағы жағдай бойынша резистенттілік мониторингі бойынша ұлттық жобалар мен зерттеулердің мәліметтеріне сәйкес).

Әдетте микроорганизмдердің сезімтал штаммдары:

- аэробты грамаң микроорганизмдер - *Mycobacterium avium**, *Streptococcus pyogenes*;
- аэробты грамтеріс микроорганизмдер - *Haemophilus influenzae*#, *Legionella pneumophila**, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- басқа микроорганизмдер - *Chlamydia trachomatis**, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**.

Резистенттілікке ие болатын микроорганизм штаммдары:

- аэробты грамаң микроорганизмдер - *Staphylococcus aureus* (метициллин-сезімтал), *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентті)+, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*^.

Табиғи резистенттілігі бар микроорганизмдер штаммдары:

- аэробты грамтеріс микроорганизмдер-*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

* Құжатты жариялау кезінде өзекті деректер болған жоқ; әдеби дереккөздерде, іргелі еңбектерде және емдеу нұсқаулықтарында микроорганизмнің болжамды сезімталдығы туралы ақпарат болды.

Көптеген изоляттардың табиғи сезімталдығы аралық ауқымда болады.

+ Кем дегенде географиялық аймақтардың бірінде изоляттардың резистенттілік деңгейі 50%-дан астам болды.

^ Инвазивті ауруларда изоляттардың резистенттілік деңгейі 10% - дан төмен болды.

Балалар мен жасөспірімдер

Балалардың қатысуымен жүргізілген зерттеулер нәтижелеріне сәйкес азитромицин безгекті емдеу үшін монотерапия ретінде де, хлорохин немесе артемизинин негізіндегі дәрілік заттармен біріктірілген ем құрамында да пайдалану ұсынылмайды, себебі азитромицин асқынбаған безгекті емдеу үшін ұсынылған безгекке қарсы препараттармен салыстырғанда жеткілікті тиімді емес екендігі анықталды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Азитромицинді пероральді қабылдағаннан кейін C_{\max} 2-3 сағаттан кейін жетеді, дәрілік заттың жартылай шығарылуының соңғы кезеңі, әдетте, тіндерден жартылай шығарылу кезеңіне сәйкес келеді және 2-4 күнді құрайды. 5 күн қолданғаннан кейін егде жастағы (65 жастан асқан) пациенттерде азитромицин үшін AUC мәні 40 жасқа дейінгі пациенттерге қарағанда біршама жоғары болды. Бұл мән-жайдың клиникалық маңыздылығы ең төмен болып табылады, дәрілік заттың дозасын түзету талап етілмейді. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде фагоциттерде азитромициннің жоғары концентрациясы байқалды; эксперименттік зерттеулер барысында белсенді фагоцитоз кезінде фагоциттерде стимуляцияланбаған фагоциттерге қарағанда дәрілік заттың анағұрлым жоғары концентрациясы тіркелгені анықталды. Тәжірибелік модельді қолдана отырып, жануарларды зерттеуде азитромициннің жоғары концентрациясы инфекцияның даму орнында байқалды.

Тәуелсіздігі

Зерттеу деректері азитромициннің емдік ауқымдағы фармакокинетикасы дозаға тәуелді болып табылмайтынын көрсетеді.

Таралуы

Организмнің тіндеріндегі азитромицин концентрациясы қан плазмасындағы концентрациялардан 50 есе жоғары, бұл дәрілік заттың тіндерге жоғары жақындығының белгісі болып табылады. Өкпе, бадамшабез және қуықасты безі сияқты нысана-тіндерде 500 мг дозада бір рет қабылдағаннан кейін азитромицин концентрациясы инфекцияның болжамды қоздырғыштары үшін ЕТТК₉₀-нан асады.

Азитромициннің қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесі дәрілік заттың қан плазмасындағы концентрациясына байланысты және 0,5 мкг/мл кезінде 12% - ды және 0,05 мкг/мл кезінде 52% - ды құрайды. Тепе-теңдік күйдегі таралу көлемі орта есеппен 31,1 л/кг құрайды.

Шығарылуы

5 күн бойы 1 сағат ішінде (1 мг/мл концентрациясы) инфузия түрінде тәулігіне 500 мг азитромицин алған 12 еріктінің қатысуымен жүргізілген зерттеуде бірінші дозадан кейін дәрілік заттың шамамен 11% - ы және бесінші дозадан кейін 14% - ы несеппен 24 сағат ішінде шығарылғаны анықталды. Жоғарыда көрсетілген пайыздық мәндер азитромицинді ішке қабылдағаннан кейін осындай асып түседі (дәрілік заттың 6% - ы организмнен несеппен өзгермеген түрде шығарылады) вена ішіне енгізу кезінде дәрілік зат дозасының шамамен 12% - ы өзгермеген түрде 3 күн ішінде, басым бөлігі алғашқы 24 сағат ішінде шығарылады. Пероральді қабылдағаннан кейін азитромицин негізінен өтпен өзгеріссіз шығарылады. Өтте өзгермеген түрде азитромициннің өте жоғары концентрациясы, сондай - ақ N-және O-деметилдену, дезозамин мен агликон сақинасының гидроксилденуі және кладинозды конъюгаттың бөлінуі нәтижесінде түзілетін 10 метаболит байқалды. Тиісті зерттеулердің деректері метаболиттердің азитромициннің микробқа қарсы белсенділігіне елеулі әсер етпейтінін көрсетеді.

Фармакокинетика мен фармакодинамика арасындағы өзара байланыс

Күн сайын 2-5 тәулік бойы ұзақтығы 1 сағат (концентрациясы 2 мг/мл) вена ішіне инфузия түрінде 500 мг дозада азитромицинмен ем алған ауруханадан тыс пневмониясы бар пациенттерде C_{\max} орташа мәні $3,63 \pm 1,60$ мкг/мл құрады, AUC₂₄ мәні $9,60 \pm 4,80$ мкг·с/мл құрады.

500 мг дозада азитромицин вена ішіне инфузия түрінде 3 сағат бойы (концентрациясы 1 мг/мл) енгізілген субъектілерде C_{\max} және AUC₂₄ орташа мәндері тиісінше $1,14 \pm 0,14$ мкг/мл және $8,03 \pm 0,86$ мкг·сағ/мл құрады.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Шумақтық сүзілу жылдамдығы 10-80 мл/мин құраған бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде 1000 мг дозада бір рет пероральді қабылдағаннан кейін азитромицин

фармакокинетикасы өзгерген жоқ. Шумақтық сүзілу жылдамдығы 10 мл/мин кем болған бүйрек аурулары бар пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда (8,8 мкг·с/мл, 1,0 мкг/мл және тиісінше 2,3 мл/мин/кг) AUC₀₋₁₂₀ (11,7 мкг·сағ/мл), C_{max} (1,6 мкг/мл) және клиренс (0,2 мл/мин/кг) секілді параметрлерде статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалды.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда ауырлығы жеңіл (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) және орташа (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қан сарысуындағы азитромицин фармакокинетикасының өзгеруін көрсететін деректер жоқ. Мұндай пациенттерде азитромициннің несеппен клиренсі артады, мүмкін бұл дәрілік заттың бауыр экскрециясының төмендеуі аясында компенсаторлық механизм болып табылады.

Биожетімділігі

Препаратты тамақ ішуге қарамастан қабылдауға болады. Азитромицин суспензиясын (500 мг доза) бір рет қабылдағаннан кейін фармакокинетикалық параметрлердің келесідей мәндері тіркелді:

Параметрлер i	C _{max}	T _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₄₈	AUC ₀₋₇₂	Несеппен экскрециялану (72 сағаттан кейін %)
Орташа мән	0,38	2,05	2,36	3,08	3,39	4,50
Стандартты ауытқу	0,17	0,96	0,96	1,35	1,63	1,40

C_{max} - қан плазмасындағы ең жоғары концентрация, мкг/мл.

T_{max} - қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға қол жеткізу уақыты, сағат.

AUC₀₋₂₄ - азитромицин қабылдаған сәттен бастап 0-24 сағат уақыт кезеңі үшін «концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан, мкг·сағ/мл.

AUC₀₋₄₈ - азитромицин қабылдаған сәттен бастап 0-48 сағат уақыт кезеңі үшін «концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан, мкг·сағ/мл.

AUC₀₋₇₂ - азитромицин қабылдаған сәттен бастап 0-72 сағат уақыт кезеңі үшін «концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан, мкг·сағ/мл.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Тышқандарға, егеуқұйрықтарға және иттерге жүргізілген зерттеулерде азитромицинді әртүрлі тіндерге (мысалы, көз, жұлын ганглиясы, бауыр, өт қалтасы, бүйрек, көкбауыр және/немесе ұйқы безі) жоғары дозада енгізгеннен кейін фосфолипидоз (фосфолипидтердің жасушаішілік жинақталуы) дамығаны анықталды; ұқсас өзгерістер жаңа туған егеуқұйрықтар мен иттердің тіндерінде байқалды. Азитромицин енгізу тоқтатылғаннан кейін жоғарыда көрсетілген өзгерістер жойылды. Бұл деректердің клиникалық маңызы белгісіз.

Электрофизиологиялық зерттеулерде азитромициннің QT аралығын ұзартқаны анықталды. *In vivo* және *in vitro* зерттеулерінде дәрілік заттың мутагендік әлеуеті табылған жоқ.

Азитромициннің канцерогендігін зерттеу жүргізілген жоқ, өйткені препарат тек қысқа мерзімде қолданылады және мутагендік немесе канцерогендік қасиеттерге ие емес.

Азитромициннің тератогендік әлеуетті тышқандар мен егеуқұйрықтардағы эмбриоуыттылықты эксперименттік зерттеулерде табылған жоқ. Азитромицин тәулігіне 100 және 200 мг/кг дозада енгізілген егеуқұйрықтарда ананың дене салмағының жоғарылауында шамалы кідіру мен ұрықтағы оссификацияның кідірісі байқалды. Күніне 50 мг/кг дозада азитромицин енгізілген егеуқұйрықтардағы пери- және постнатальді зерттеулерде физикалық даму мен рефлекторлық мінез-құлықта шамалы кідіріс тіркелді.

Егеуқұйрықтар мен иттерге арналған неонатальді зерттеулерде жас адамдарда азитромицинге сезімталдық тиісті түрдегі ересектердегі сезімталдықтан аспайтындығы анықталды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Сахароза
Натрий фосфатының үш негізді додекагидраты
Натрий бензоаты
Гидроксипропилцеллюлоза
Ксантан шайыры
«Шие» хош иістендіргіші
«Банан» хош иістендіргіші

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысы жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!
Дайындалған суспензияны 5 күннен артық сақтауға болмайды.

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Концентрациясы 200 мг/5 мл 30 мл суспензия дайындауға арналған 24 г ұнтақ (1200 мг азитромицин) ақ түсті индукциялық фольгамен жабдықталған полипропилен қақпағы бар көлемі 60 мл полиэтилен құтыға салынады.

1 құты өлшегіш шприцпен және медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапта.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтық шаралары

Арнайы талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.»

15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад № 50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, Түркия.

Тел: +90 212 474 70 50

Факс: +90 212 474 09 01

<http://www.worldmedicine.com.tr>

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау қажет:

«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай даңғылы, 222 Б

Тел / факс: 8 (7272) 529090, электронды пошта: rln_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№023401

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні: 30.11.2017

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады