

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРОМІЦИН 250
(AZITHROMYCIN 250)

АЗИТРОМІЦИН 500
(AZITHROMYCIN 500)

АЗИТРОМІЦИН 1000
(AZITHROMYCIN 1000)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить азитроміцин, еквівалентний 250 мг, 500 мг або 1000 мг азитроміцину безводному;

допоміжні речовини:

Азитроміцин 250: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка таблетки: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172);

Азитроміцин 500: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка таблетки: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172);

Азитроміцин 1000: кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, повідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка таблетки: гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 500 мг: жовті продовгуваті двоопуклі, з рискою з одного боку та гладенькі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 1000 мг: жовті продовгуваті двоопуклі, з рискою з одного боку та гладенькі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає

в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і запобіганні транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує у *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину.

Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші бактерії
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну пеніцилінрезистентний
Вродженорезистентні мікроорганізми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE (метицилінрезистентний золотистий стафілокок)
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

Фармакокінетика. Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відбиває період напіввиведення з тканин протягом 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незміненими із сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

Ø Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит).

Ø Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія).

Ø Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгарис середнього ступеня тяжкості.

Ø Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину або інших макролідних і кетолідних антибіотиків та допоміжних речовин препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антациди: пацієнтам, які застосовують азитроміцин та антациди, не слід приймати ці препарати одночасно. Одночасне застосування азитроміцину, гранул пролонгованої дії для оральної суспензії, з разовою дозою 20 мл Маалоксу (гідроксид алюмінію та гідроксид магнію) не впливало на частоту та ступінь всмоктування азитроміцину.

Аторвастатин: одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази). Проте були зареєстровані постреєстраційні випадки виникнення рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували азитроміцин разом зі статинами.

Дигоксин: повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин з субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, призводить до підвищеного рівня субстрату Р-глікопротеїну у сироватці крові. Отже, при одночасному застосуванні азитроміцину та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, слід враховувати можливість підвищення концентрацій дигоксину в сироватці крові.

Диданозин: при одночасному застосуванні добових доз азитроміцину 1200 мг з диданозином 400 мг у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

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

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

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 днів.

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

Кумаринові антикоагулянти: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям, однак у постмаркетинговий період 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.

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

Мідазолам: у здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу.

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, відповідно, немає потреби у регулюванні дози.

Ріжки: з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохромметаболітний комплекс.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижчезазначених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому P450.

Рифабутин: одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалася 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: у здорових добровольців чоловічої статі не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і $C_{\max}$ силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

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 підвищення рівня теофіліну в сироватці крові.

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.

Тріазолам: одночасне застосування азитроміцину 500 мг у перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг тріазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники тріазоламу порівняно з тріазоламом і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол одночасне застосування триметоприму/сульфаметок-сазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) упродовж 7 днів з азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не проявляло суттєвого впливу на максимальну концентрацію, загальну експозицію або екскрецію із сечею

триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину у сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

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.

Цетиризин: у здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігалися явища фармакокінетичної взаємодії або суттєві зміни інтервалу QT.

Циклоспорин: у фармакокінетичному дослідженні з участю здорових добровольців, які протягом 3 днів приймали азитроміцин в дозі 500 мг/добу перорально, а потім прийняли разову дозу 10 мг/кг циклоспорину, було виявлено значне підвищення значень $C_{\max}$ і AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід дотримуватися обережності, розглядаючи можливість одночасного застосування цих лікарських засобів. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

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

Особливості застосування.

Гіперчутливість: як і у разі застосування еритроміцину та інших макролідів, були зареєстровані рідкісні серйозні алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк та анафілаксія (рідко – з летальним наслідком), дерматологічні реакції, в тому числі синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (рідко – з летальним наслідком) та медикаментозні висипання із симптомами еозинофілії та системними симптомами (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі з цих реакцій при застосуванні азитроміцину призвели до повторних проявів симптомів і вимагали більш тривалого періоду спостереження та лікування.

При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід припинити та розпочати відповідну терапію. Лікар повинен знати, що симптоми алергії можуть виникнути повторно після припинення симптоматичного лікування.

Порушення функції печінки: оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функції печінки при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Необхідно проводити аналізи/проби функції печінки у разі розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією.

У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Ріжки: 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 призначати одночасно з похідними ріжків.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

Подовження інтервалу QT. Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Тому, оскільки нижчеазначені ситуації можуть підвищити ризик виникнення шлуночкової аритмії (в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»), яка може бути летальною, азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з поточними станами, які сприяють виникненню аритмії (особливо у жінок та пацієнтів літнього

віку), а саме пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, таких як антиаритмічні препарати класів IA (хінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам; а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у разі гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Стрептококові інфекції: азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу в ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину в профілактиці гострого ревматоїдного поліартриту. Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

Суперінфекції: як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (наприклад мікози).

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювалася від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору у товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

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 розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялося, CDAD можлива упродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Міастенія гравіс: повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин були виконані при введенні доз, що відповідали помірним токсичним дозам для материнського організму. У цих дослідженнях не було отримано доказів токсичного впливу азитроміцину на плід. Однак відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин не завжди відповідають ефекту у людини, азитроміцин слід призначати у період вагітності лише за життєвими показаннями.

Годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які б давали можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину у грудне молоко людини, не проводилося. Застосування азитроміцину у період годування груддю можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність.

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

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

Оскільки азитроміцин може спричинити певні порушення з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»), не рекомендується застосовувати

препарат при необхідності керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти з масою тіла понад 45 кг.

Азитроміцин необхідно застосовувати за 1 годину до або 2 години після вживання їжі, оскільки одночасний прийом з їжею порушує його всмоктування. Препарат приймати 1 раз на добу. Таблетки ковтати, не розжовуючи.

При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім мігруючої еритеми): загальна доза становить 1500 мг, 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів.

При мігруючій еритемі: загальна доза азитроміцину – 3 г, дорослим – 1 раз на добу протягом 5 днів: 1-й день – 1 г, потім – по 500 мг зі 2-го по 5-й день.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом (неускладнений уретрит/цервіцит): 1 г одноразово; курсова доза – 1 г.

При акне вульгаріс: рекомендована загальна доза становить 6 г. Рекомендується наступна схема лікування: у перші 3 дні призначати по 500 мг 1 раз на добу, наступні 9 тижнів – по 500 мг 1 раз на тиждень, причому на другий тиждень таблетку застосовувати через 7 днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів.

У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу необхідно прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень електричної провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Для пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що і для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Досліджень, пов'язаних із лікуванням таких пацієнтів із застосуванням азитроміцину, не проводили.

Діти.

Препарат застосовувати дітям з масою тіла ≥ 45 кг. Дітям з масою тіла ≤ 45 кг призначати азитроміцин в іншій лікарській формі, наприклад такій як суспензія.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз. Типові симптоми передозування: зворотне порушення слуху, виражені нудота, блювання, діарея.

При передозуванні необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму.

Побічні реакції.

Азитроміцин добре переноситься і має низьку частоту побічних дій.

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

Інфекції та інвазії: нечасто – кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт; невідомо – псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія; невідомо – гемолітична анемія; рідко – тромбоцитопенія; нечасто – еозинофілія, лейкопенія.

У клінічних дослідженнях були зафіксовані поодинокі повідомлення про періоди транзиторної, слабко вираженої нейтропенії. Однак причинний зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

З боку імунної системи: невідомо – анафілактична реакція; нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин: нечасто – анорексія.

Психічні розлади: збудження, шум у вухах; невідомо – неспокій, делірій, галюцинації; рідко – агресивність, гіперактивність, тривожність та нервозність; нечасто – безсоння.

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 зору: часто – зорові розлади.

З боку органів слуху: рідко – повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють порушення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, зафіксовано порушення слуху, виникнення глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість із цих проблем мали оборотний характер.

З боку серця: шлуночкова тахікардія типу «пірует»; рідко – сильне серцебиття, аритмія, пов'язана зі шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Були рідкісні повідомлення про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію.

З боку судин: невідомо – артеріальна гіпотензія; нечасто – припливи.

З боку респіраторної системи: нечасто – диспное, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: здуття живота; часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, гастрит, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини; рідко – запор, зміна кольору язика. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт, панкреатит.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз; рідко – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і фоточутливість; серйозні шкірні реакції, а саме: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи: нечасто – артралгія, остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у ший.

З боку сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність; нечасто – дизурія, біль у нирках.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – вагініт, маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

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

Загальні порушення: нечасто – втома, біль у грудях, нездужання, астенія, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Дослідження: часто – лімфоцитопенія, зменшення кількості бікарбонатів крові; нечасто – підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення

аланінамінотрансферази, підвищення білірубіну крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення креатиніну крові, зміни вмісту калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію.

Травми та отруєння: нечасто – післяопераційні ускладнення.

Інформація про небажані реакції, які, можливо, пов'язані з профілактикою та лікуванням. *Mycobacterium Avium Complex*, базується на даних клінічних досліджень та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відрізняються за типом від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії.

З боку обміну речовин: анорексія.

Психічні розлади: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, гіпестезія.

З боку органів зору: погіршення зору.

З боку органів слуху: глухота, погіршення слуху, дзвін у вухах.

З боку серця: пальпітація.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

З боку шкіри: висипання, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, астенія, нездужання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період є важливим заходом. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

Азитроміцин 250: 6 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Азитроміцин 500: 3 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Азитроміцин 1000: 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Е-28, Опп. Фаєр Брігед, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН-410 208, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АЗИТРОМІЦИН 250
(AZITHROMYCIN 250)**

**АЗИТРОМІЦИН 500
(AZITHROMYCIN 500)**

**АЗИТРОМІЦИН 1000
(AZITHROMYCIN 1000)**

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить азитроміцин, еквівалентний 250 мг, 500 мг або 1000 мг азитроміцину безводному;

допоміжні речовини:

Азитроміцин 250: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка таблетки: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172);

Азитроміцин 500: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка таблетки: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172);

Азитроміцин 1000: кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, повідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка таблетки: гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 500 мг: жовті продовгуваті двоопуклі, з рискою з одного боку та гладенькі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 1000 мг: жовті продовгуваті двоопуклі, з рискою з одного боку та гладенькі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і запобіганні транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує у *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок

(MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Спектр антимікробної дії азитроміцину.

Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пеніцилінчутливий)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А)
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші бактерії
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну пеніцилінрезистентний
Вродженорезистентні мікроорганізми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE (метицилінрезистентний золотистий стафілокок)
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

Фармакокінетика. Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у

сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відбиває період напіввиведення з тканин протягом 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незміненими із сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

Ø Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит).

Ø Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія).

Ø Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгарис середнього ступеня тяжкості.

Ø Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину або інших макролідних і кетолідних антибіотиків та допоміжних речовин препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антациди: пацієнтам, які застосовують азитроміцин та антациди, не слід приймати ці препарати одночасно. Одночасне застосування азитроміцину, гранул пролонгованої дії для оральної суспензії, з разовою дозою 20 мл Маалоксу (гідроксид алюмінію та гідроксид магнію) не впливало на частоту та ступінь всмоктування азитроміцину.

Аторвастатин: одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази). Проте були зареєстровані постреєстраційні випадки виникнення рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували азитроміцин разом зі статинами.

Дигоксин: повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин з субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, призводить до підвищеного рівня субстрату Р-глікопротеїну у сироватці крові. Отже, при одночасному застосуванні азитроміцину та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, слід враховувати можливість підвищення концентрацій дигоксину в сироватці крові.

Диданозин: при одночасному застосуванні добових доз азитроміцину 1200 мг з диданозином 400 мг у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

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

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

Індиавір: одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індиавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

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

Кумаринові антикоагулянти: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям, однак у постмаркетинговий період 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.

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

Мідазолам: у здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу.

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, відповідно, немає потреби у регулюванні дози.

Ріжки: з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохромметаболітний комплекс.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижчезазначених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому P450.

Рифабутин: одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалася 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: у здорових добровольців чоловічої статі не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і $C_{\max}$ силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

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 підвищення рівня теофіліну в сироватці крові.

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.

Тріазолам: одночасне застосування азитроміцину 500 мг у перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг тріазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники тріазоламу порівняно з тріазоламом і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол одночасне застосування триметоприму/сульфаметок-сазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) упродовж 7 днів з азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не проявляло суттєвого впливу на максимальну концентрацію, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину у сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

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.

Цетиризин: у здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігалися явища фармакокінетичної взаємодії або суттєві зміни інтервалу QT.

Циклоспорин: у фармакокінетичному дослідженні з участю здорових добровольців, які протягом 3 днів приймали азитроміцин в дозі 500 мг/добу перорально, а потім прийняли разову дозу 10 мг/кг циклоспорину, було виявлено значне підвищення значень C_{max} і AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід дотримуватися обережності, розглядаючи можливість одночасного застосування цих лікарських засобів. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

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

Особливості застосування.

Гіперчутливість: як і у разі застосування еритроміцину та інших макролідів, були зареєстровані рідкісні серйозні алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк та анафілаксія (рідко – з летальним наслідком), дерматологічні реакції, в тому числі синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (рідко – з летальним наслідком) та медикаментозні висипання із симптомами еозинофілії та системними симптомами (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі з цих реакцій при застосуванні азитроміцину призвели до повторних проявів симптомів і вимагали більш тривалого періоду спостереження та лікування.

При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід припинити та розпочати відповідну терапію. Лікар повинен знати, що симптоми алергії можуть виникнути повторно після припинення симптоматичного лікування.

Порушення функції печінки: оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функції печінки при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Необхідно проводити аналізи/проби функції печінки у разі розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією.

У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Ріжки: 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 призначати одночасно з похідними ріжків.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

Подовження інтервалу QT. Подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Тому, оскільки нижчезазначені ситуації можуть підвищити ризик виникнення шлуночкової аритмії (в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»), яка може бути летальною, азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з поточними станами, які сприяють виникненню аритмії (особливо у жінок та пацієнтів літнього віку), а саме пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;

- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, таких як антиаритмічні препарати класів IA (хінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам; а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;

- з порушенням електролітного обміну, особливо у разі гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Стрептококові інфекції: азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу в ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину в профілактиці гострого ревматоїдного поліартриту. Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

Суперінфекції: як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (наприклад мікози).

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювалася від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору у товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А і В, 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 розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялося, CDAD можлива упродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Міастенія гравіс: повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин були виконані при введенні доз, що відповідали помірним токсичним дозам для материнського організму. У цих дослідженнях не було отримано доказів токсичного впливу азитроміцину на плід. Однак відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин не завжди відповідають ефекту у людини, азитроміцин слід призначати у період вагітності лише за життєвими показаннями.

Годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які б давали можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину у грудне молоко людини, не проводилося. Застосування азитроміцину у період годування груддю можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність.

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

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

Оскільки азитроміцин може спричинити певні порушення з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»), не рекомендується застосовувати препарат при необхідності керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти з масою тіла понад 45 кг.

Азитроміцин необхідно застосовувати за 1 годину до або 2 години після вживання їжі, оскільки одночасний прийом з їжею порушує його всмоктування.

Препарат приймати 1 раз на добу. Таблетки ковтати, не розжовуючи.

При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім мігруючої еритеми): загальна доза становить 1500 мг, 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів.

При мігруючій еритемі: загальна доза азитроміцину – 3 г, дорослим – 1 раз на добу протягом 5 днів: 1-й день – 1 г, потім – по 500 мг зі 2-го по 5-й день.

При інфекціях, що передаються статевим шляхом (неускладнений уретрит/цервіцит): 1 г одноразово; курсова доза – 1 г.

При акне вугляріс: рекомендована загальна доза становить 6 г. Рекомендується наступна схема лікування: у перші 3 дні призначати по 500 мг 1 раз на добу, наступні 9 тижнів – по 500 мг 1 раз на тиждень, причому на другий тиждень таблетку застосовувати через 7 днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів.

У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу необхідно прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень електричної провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Для пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що і для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Досліджень, пов'язаних із лікуванням таких пацієнтів із застосуванням азитроміцину, не проводили.

Діти.

Препарат застосовувати дітям з масою тіла ≥ 45 кг. Дітям з масою тіла ≤ 45 кг призначати азитроміцин в іншій лікарській формі, наприклад такій як суспензія.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз. Типові симптоми передозування: зворотне порушення слуху, виражені нудота, блювання, діарея.

При передозуванні необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму.

Побічні реакції.

Азитроміцин добре переноситься і має низьку частоту побічних дій.

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

Інфекції та інвазії: нечасто – кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт; невідомо – псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія; невідомо – гемолітична анемія; рідко – тромбоцитопенія; нечасто – еозинофілія, лейкопенія. У клінічних дослідженнях були зафіксовані поодинокі повідомлення про періоди транзиторної, слабко вираженої нейтропенії. Однак причинний зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

З боку імунної системи: невідомо – анафілактична реакція; нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин: нечасто – анорексія.

Психічні розлади: збудження, шум у вухах; невідомо – неспокій, делірій, галюцинації; рідко – агресивність, гіперактивність, тривожність та нервозність; нечасто – безсоння.

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 зору: часто – зорові розлади.

З боку органів слуху: рідко – повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють порушення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, зафіксовано порушення слуху, виникнення глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість із цих проблем мали оборотний характер.

З боку серця: шлуночкова тахікардія типу «пірует»; рідко – сильне серцебиття, аритмія, пов'язана зі шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Були рідкісні повідомлення про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію.

З боку судин: невідомо – артеріальна гіпотензія; нечасто – припливи.

З боку респіраторної системи: нечасто – диспное, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: здуття живота; часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, гастрит, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини; рідко – запор, зміна кольору язика. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт, панкреатит.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз; рідко – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і фоточутливість; серйозні шкірні реакції, а саме: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи: нечасто – артралгія, остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у ший.

З боку сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність; нечасто – дизурія, біль у нирках.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – вагініт, маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

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

Загальні порушення: нечасто – втома, біль у грудях, нездужання, астенія, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Дослідження: часто – лімфоцитопенія, зменшення кількості бікарбонатів крові; нечасто – підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення аланінамінотрансферази, підвищення білірубіну крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення креатиніну крові, зміни вмісту калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію.

Травми та отруєння: нечасто – післяопераційні ускладнення.

Інформація про небажані реакції, які, можливо, пов'язані з профілактикою та лікуванням. *Mycobacterium Avium Complex*, базується на даних клінічних

досліджень та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відрізняються за типом від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії.

З боку обміну речовин: анорексія.

Психічні розлади: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, гіпестезія.

З боку органів зору: погіршення зору.

З боку органів слуху: глухота, погіршення слуху, дзвін у вухах.

З боку серця: пальпітація.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

З боку шкіри: висипання, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, астенія, нездужання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період є важливим заходом. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

Азитроміцин 250: 6 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Азитроміцин 500: 3 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Азитроміцин 1000: 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1505 Портія Роуд, Шрі Сіті СЕЗ, Сетяведу Мандал, Район Чіттор – 517 588, штат Андхра Прадеш, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.