ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРОМІЦИН-ФАРМЕКС

(AZITHROMYCIN-PHARMEX)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 флакон містить 500 мг азитроміцину (у вигляді азитроміцину дигідрату);

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована пориста маса білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв’язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Фармакокінетичне/фармакодинамічне співвідношення.

Ефективність залежить головним чином від співвідношення між AUC (площею під кривою) та MIK (мінімальною інгібуючою концентрацією) збудника.

Механізм резистентності.

Резистентність до азитроміцину може ґрунтуватися на таких механізмах:

- Ефлюкс: резистентність може бути спричинена збільшенням кількості ефлюксних помп у цитоплазматичній мембрані. Йдеться лише про 14- та 15-членні макроліди (так званий M-фенотип).

- Зміна структури мішені: спорідненість до сайтів зв'язування рибосом знижується шляхом метилювання 23S рРНК, що спричиняє резистентність до макролідів (M), лінкозамідів (L) та стрептограмінів B-групи (SB) (так званий MLSB-фенотип). Метилази, що спричиняють резистентність, кодуються *erm* генами. Спорідненість до сайтів зв'язування рибосом також знижується за рахунок мутацій в структурі мішені 23S рРНК або мутації у великих субодиницях рибосомних білків.

- Ферментативна інактивація макролідів має лише незначне клінічне значення.

При M-фенотипі спостерігається повна перехресна резистентність між азитроміцином, кларитроміцином, еритроміцином та рокситроміцином. MLSB-фенотип демонструє додаткову перехресну резистентність із кліндаміцином та стрептограміном B. Із 16-членним макролідом спіраміцином спостерігається часткова перехресна резистентність.

Через низьку проникність зовнішньої мембрани більшість грамнегативних бактерій мають природну стійкість до макролідів.

Критерії інтерпретації тестування чутливості.

Критерії інтерпретації MIK (мінімальної інгібуючої концентрації) для тестування чутливості були встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) для азитроміцину.

Поширеність набутої резистентності.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та з часом для окремих видів бактерій, тому бажано дотримуватися місцевої інформації щодо резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звернутися за консультацією до відповідного експерта, коли місцева поширеність резистентності така, що користь лікарського засобу, принаймні при деяких типах інфекцій, є сумнівною. Особливо у випадку тяжких інфекцій або терапевтичної неефективності слід провести мікробіологічне дослідження з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до азитроміцину.

Поширеність набутої резистентності

Зазвичай чутливі види
Аеробні грамнегативні бактерії
Haemophilus influenzae
*Legionella pneumophila**
Moraxella catarrhalis
Інші мікроорганізми
*Chlamydia trachomatis**
*Chlamydia pneumoniae**
Chlamydia psittaci
*Mycoplasma pneumoniae**
Види, для яких набута резистентність може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії

*Streptococcus pneumoniae***
Аеробні грамнегативні бактерії
Neisseria gonorrhoeae
Вродженорезистентні організми
Аеробні грамнегативні бактерії
Escherichia coli
Enterococcus faecalis
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Анаеробні бактерії
Bacteroides spp.

* Інформація з первинної літератури, стандартної наукової літератури та терапевтичних рекомендацій припускають чутливість.

** Чутливі до пеніциліну штами *Streptococcus pneumoniae* мають більшу ймовірність бути чутливими до азитроміцину, ніж пеніцилін-резистентні штами *Streptococcus pneumoniae*.

Фармакокінетика.

У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які щоденно отримували внутрішньовенні інфузії 500 мг азитроміцину протягом 1 години в концентрації 2 мг/мл, середня максимальна концентрація (C_{max}) ± стандартне відхилення (СВ) становила 3,63 ± 1,6 мкг/мл, тоді як найнижча концентрація (24 години) становила 0,2 ± 0,15 мкг/мл, а площа під кривою «концентрація-час» (AUC) була 9,6 ± 4,8 мкг-год/мл.

У здорових добровольців, які отримували 3-годинну внутрішньовенну інфузію 500 мг азитроміцину в концентрації 1 мг/мл, середні значення C_{max}, C_{trough} (C_{24}) та AUC_{0-24} становили 1,14 ± 0,14 мкг/мл, 0,18 ± 0,02 мкг/мл та 8,03 ± 0,86 мкг-год/мл відповідно. Порівняння фармакокінетичних параметрів плазми крові після першої та п'ятої добової дози 500 мг азитроміцину внутрішньовенно у здорових добровольців майже не показало змін C_{max}, але спостерігалося збільшення AUC_{0-24} на 40-61 %, що відображає від 2,2- до 3-кратного збільшення рівнів C_{trough} (C_{24}).

Розподіл.

Азитроміцин широко та швидко розподіляється з плазми крові в позасудинний простір, включаючи такі тканини, як мигдалики, легені та гінекологічні тканини, а також у внутрішньоклітинний простір, зокрема в поліморфноядерні лейкоцити, макрофаги та моноцити. Фармакокінетичні дослідження показали значно вищі концентрації азитроміцину в певних тканинах (до 50 разів перевищують максимальну концентрацію, що спостерігається в плазмі). Це вказує на значне зв'язування з цими тканинами зі стаціонарним об'ємом розподілу від 23 до 31 л/кг. Фаза перерозподілу з внутрішньоклітинного до позаклітинного простору та в плазму може призвести до тривалих низьких концентрацій після припинення лікування. Азитроміцин демонструє низький рівень зв'язування з білками плазми, головним чином із альфа-1-кислим глікопротеїном, і цей рівень зменшується зі збільшенням концентрації антибіотика: 50 %, 23 % та 7 % зв'язування з білками при концентраціях 0,05, 0,1 та 1 мг/л відповідно.

Біотрансформація.

Азитроміцин мінімально метаболізується в печінці. Основним шляхом біотрансформації є N-деметилювання дезозамінового цукру. Інші шляхи включають О-деметилювання, гідроліз кладинози (декон'югація кладинозного цукру) та гідроксилювання дезозамінового цукру та макролідного кільця. Немає жодних доказів клінічно значущої індукції або інгібування печінкового цитохрому CYP 3A4 шляхом утворення комплексу цитохром-метаболіт. Також автоіндукований метаболізм азитроміцину цим шляхом не виявлено.

Виведення.

Азитроміцин виводиться переважно (активно) через жовчовивідні шляхи, переважно у незміненому вигляді, а також у вигляді метаболітів, які не мають антибактеріальної активності. Виведення з сечею є другорядним шляхом виведення, при цьому менше 6 % пероральної дози та близько 20 % лікарського засобу, що потрапляє в системний кровотік, виводиться з сечею. Більше 50 % лікарського засобу з калом та 12 % з сечею виводиться у вигляді незміненої сполуки.

Після прийому одноразової дози 500 мг азитроміцину плазмовий кліренс оцінювався у 630 мл/хв з термінальним періодом напіввиведення приблизно 68 годин. Нирковий кліренс зазвичай знаходиться в діапазоні 100-189 мл/хв, що, як і очікувалося, значно менше за плазмовий кліренс через відносно незначну частку ниркового шляху виведення.
Лінійність/нелінійність.

Після перорального прийому лікарської форми з негайним вивільненням пропорційність дози щодо AUC_{0-24} та C_{max} була продемонстрована в діапазоні від 250 мг до 1000 мг.

Спеціальні групи пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Фармакокінетика азитроміцину досліджувалася у 43 дорослих (віком від 21 до 85 років) після перорального застосування разової дози 1,0 г азитроміцину (4 капсули по 250 мг) пацієнтами зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) > 80 мл/хв (n = 12), пацієнтами зі ШКФ від 10 до 80 мл/хв (n = 12) та пацієнтами зі ШКФ < 10 мл/хв (n = 19). Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів зі ШКФ від 10 до 80 мл/хв не змінилася (середні значення C_{max} та AUC_{0-120} збільшилися на 5,1 % та 4,2 % відповідно порівняно з пацієнтами зі ШКФ > 80 мл/хв). Середні значення C_{max} та AUC_{0-120} збільшилися на 61 % та 35 % відповідно у пацієнтів зі ШКФ < 10 мл порівняно з пацієнтами зі ШКФ > 80 мл/хв. Дані щодо пацієнтів, які перебувають на діалізі, відсутні, але через механізм виведення азитроміцину діаліз навряд чи призведе до значного виведення активної речовини.

Порушення функції печінки.

Фармакокінетика азитроміцину досліджувалася у 22 дорослих після перорального прийому разової дози 500 мг азитроміцину (2 капсули по 250 мг) пацієнтами із нормальною функцією печінки (n = 6), класом А за класифікацією Чайлда-П'ю (n = 10) та класом В за класифікацією Чайлда-П'ю (n = 6). Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів із класом А та В за класифікацією Чайлда-П'ю була на 3 % та 19 % нижчою за AUC_{0-inf} та на 34 % та 72 % вищою за C_{max} відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Літні люди.

У добровольців літнього віку (> 65 років), які приймали азитроміцин 500 мг (2 капсули по 250 мг) у 1-й день, а потім по 250 мг з 2-го по 5-й день натщесерце, AUC_{0-24} у 1-й та 5-й дні становила 3,0 та 2,7 мкг•год/мл відповідно. На 5-й день спостерігалися показники AUC_{0-24} на 29 % вищі, C_{max} на 8 % вищі та T_{max} на 37,5 % вищі, ніж у молодших добровольців (< 40 років). Оскільки ці відмінності не вважаються клінічно значущими, корекція дози для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок та печінки не потрібна.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, засновані на звичайних дослідженнях фармакології безпеки, токсичності при повторному застосуванні та генотоксичності, не свідчили про побічні реакції, що явно стосуються людини, які не описані в інших розділах цієї інструкції для медичного застосування. Однак, фосфоліпідоз (внутрішньоклітинне накопичення фосфоліпідів) спостерігався в декількох тканинах мишей, щурів та собак, які отримували багаторазові дози азитроміцину. Фосфоліпідоз спостерігався в подібній мірі в тканинах новонароджених щурів та собак. Було показано, що ефект є оборотним після припинення лікування азитроміцином. Значення цього відкриття для людей загалом невідоме. У дослідженнях на тваринах щодо ембріотоксичної дії, проведених у дозах до помірно токсичних для матері (у 2-3 рази перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу для дорослих (500 мг залежно від площі поверхні тіла), тератогенного ефекту у мишей та щурів не спостерігалося. Було показано, що азитроміцин проникає через плаценту. У щурів дози азитроміцину 100 та 200 мг/кг маси тіла/день (у 2—3 рази перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу для дорослих 500 мг залежно від площі поверхні тіла) призвели до легкої затримки окостеніння плода та збільшення маси тіла матері. У пери- та постнатальних дослідженнях на щурах спостерігалася легка затримка розвитку після лікування азитроміцином у дозах

200 мг/кг/день (у 3 рази перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу для дорослих 500 мг залежно від площі поверхні тіла).

Клінічні характеристики.

Показання.

Азитроміцин-Фармекс призначений для лікування таких інфекцій у дорослих (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»):

– негоспітальна пневмонія;

– запальні захворювання органів малого таза, завжди у комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, метронідазолом).

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хоча азитроміцин є слабким інгібітором CYP450 та суттєво не взаємодіє з субстратами CYP450, пригнічення CYP3A4 не можна повністю виключити. Тому рекомендується дотримуватися обережності у разі одночасного застосування із субстратами CYP3A4 із вузьким терапевтичним індексом. Азитроміцин є інгібітором транспортера Р-глікопротеїну (P-gp). Супутнє застосування азитроміцину з субстратами P-gp, такими як дигоксин та колхіцин, може збільшити їхню експозицію. Для лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом рекомендується обережність, клінічний та/або терапевтичний моніторинг лікарського засобу та корекція дози за потреби. У цьому контексті слід враховувати відносно довгий період напіввиведення азитроміцину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарські засоби, що, як відомо, подовжують інтервал QT.

Азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що, як відомо, подовжують інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»), такі як антиаритмічні засоби класів IA (наприклад, хінідин та прокаїнамід) та III (наприклад, дофетилід, аміодарон та соталол), антипсихотичні засоби (наприклад, пімозид), антидепресанти (наприклад, циталопрам), фторхінолони (наприклад, моксифлоксацин та левофлоксацин), цисаприд, хлорохін та гідроксихлорохін.

Інформація про лікарську взаємодію азитроміцину з потенційними супутніми лікарськими засобами наведена в таблиці 1 та вказана нижче. Описані лікарські взаємодії базуються на результатах клінічних досліджень лікарської взаємодії, проведених із азитроміцином, або в яких є інформація про потенційні лікарські взаємодії, що можуть виникнути з азитроміцином.

Таблиця 1

Клінічно значущі лікарські взаємодії між азитроміцином та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб (терапевтична група)	**Взаємодія Вплив на експозицію**	**Механізм**	**Рекомендації щодо одночасного застосування**
Аторвастатин (інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) Азитроміцин 500 мг перорально один раз на добу протягом 3 днів. Аторвастатин 10 мг перорально один раз на добу.	Азитроміцин: НВ Аторвастатин: ↔ AUC ↔ C_{max}	Аторвастатин є субстратом CYP3A4 та P-gp.	Слід бути обережними, оскільки у постмаркетинговий період повідомлялося про випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які одночасно отримували азитроміцин зі статинами.

Циклоспорин (імуносупресантт) Азитроміцин 500 мг перорально один раз на добу протягом 3 днів. Циклоспорин 10 мг/кг перорально одноразова доза.	Азитроміцин: НВ Циклоспорин: ↔ AUC ↑C_{max} 24 %	Циклоспорин є субстратом CYP3A4 та P-gp із вузьким терапевтичним індексом та/або конкуренцією за виведення з жовчю.	Клінічний моніторинг та терапевтичний моніторинг препарату, за потреби, слід проводити під час та після лікування азитроміцином. За потреби дозу циклоспорину слід коригувати.
Колхіцин (подагра)	Азитроміцин: НВ Колхіцин: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	Колхіцин є субстратом P-gp із вузьким терапевтичним індексом.	Клінічний моніторинг необхідний під час та після лікування азитроміцином.
Дабігатран (пероральний антикоагулянт)	НВ *Очікується:* ↑ Дабігатран	Дабігатран є субстратом P-gp із вузьким терапевтичним індексом.	Слід бути обережним, оскільки дані післяреєстраційного періоду свідчать про підвищений ризик кровотеч у пацієнтів, які отримують азитроміцин одночасно з дабігатраном.
Дигоксин (серцеві глікозиди)	НВ *Очікується:* ↑ Дигоксин	Дигоксин є субстратом P-gp із вузьким терапевтичним індексом.	Клінічний моніторинг, а можливо, і контроль рівня дигоксину, необхідний під час та після лікування азитроміцином.
Варфарин (пероральний антикоагулянт) Азитроміцин 500 мг перорально один раз на добу протягом 1 дня, а потім 250 мг перорально один раз на добу протягом 4 днів. Варфарин 15 мг перорально одноразова доза.	Азитроміцин: НВ Варфарин: НВ Відсутні зміни протромбінового часу в клінічному дослідженні взаємодії лікарських засобів, але є повідомлення потенціювання антикоагулянтного ефекту пероральних антикоагулянтів кумаринового типу при одночасному застосуванні з азитроміцином.	Невідомо.	Під час та після лікування азитроміцином слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу.
Примітка: статистично значущі зміни більш ніж на 10% позначені як «↑» або «↓», відсутність змін як «↔», не визначено як «НВ».			

У клінічних дослідженнях, що оцінювали потенційну лікарську взаємодію азитроміцину з карбамазепіном, цетиризином, ефавіренцом, флуконазолом, метилпреднізолоном,

мідазоламом, рифабутином, силденафілом, теофіліном, триазоламом, триметопримом/сульфаметоксазолом та зидовудином, не спостерігалося клінічно значущих змін у експозиції азитроміцину або супутніх лікарських засобів.

Особливості застосування.

Потенціал резистентності.

Азитроміцин може сприяти розвитку резистентності через пов'язану з ним наявність тривалого періоду зниженої концентрації азитроміцину у плазмі крові та тканинах після завершення лікування (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування азитроміцином слід розпочинати лише після ретельної оцінки користі та ризиків, враховуючи місцеву поширеність резистентності, та коли бажані схеми лікування не показані.

Тяжкі шкірні реакції та реакції гіперчутливості.

При лікуванні азитроміцином повідомляли про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках — з летальним наслідком), тяжкі шкірні побічні реакції (ТШР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГЕП), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Деякі з цих реакцій, викликані азитроміцином, спричиняли рецидиви симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування. Якщо виникла алергічна реакція, прийом азитроміцину слід припинити та розпочати відповідну терапію. Медичні працівники повинні знати, що повторна поява алергічних симптомів може виникнути після припинення симптоматичної терапії.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків *(torsade de pointes)*, спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

– з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;

– які наразі проходять лікування із застосуванням інших препаратів, які, як відомо, подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– з порушенням електролітного обміну, особливо у разі гіпокаліємії і гіпомагніємії;

– з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю;

– пацієнти літнього віку: пацієнти літнього віку можуть бути більш схильними до впливу лікарського засобу на інтервал QT.

Гепатотоксичність.

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Повідомляли про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність при прийомі азитроміцину. Також повідомляли про гепатит, холестатичну жовтяницю, печінковий некроз та печінкову недостатність при застосуванні азитроміцину, деякі з яких призвели до летального випадку (див. розділ «Побічні реакції»).

Можливо, в деяких пацієнтів в анамнезі є захворювання печінки або вони 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. При підтвердженні порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Clostridium difficile-асоційована діарея (CDAD), псевдомембранозний коліт.

Повідомляли про випадки CDAD та псевдомембранозного коліту, що виникали при застосуванні азитроміцину, серйозність яких варіювалась від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). CDAD та псевдомембранозний коліт слід враховувати у пацієнтів, у яких діарея виникає під час або після застосування азитроміцину. Слід розглянути можливість припинення терапії азитроміцином та застосування підтримуючих заходів разом із призначенням специфічного лікування *C. difficile*. Не слід застосовувати лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

Інфекції, що передаються статевим шляхом.

Neisseria gonorrhoeae, ймовірно, стійка до макролідів, включаючи азалід азитроміцин (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому азитроміцин не рекомендується для лікування неускладненої гонореї та запальних захворювань органів малого таза, якщо лабораторні результати не підтвердять чутливість мікроорганізму до азитроміцину. Якщо не лікувати або лікувати неоптимально, цей стан може призвести до пізніх ускладнень, таких як безпліддя та позаматкова вагітність. Крім того, слід виключити супутню інфекцію, спричинену *Treponema pallidum*, оскільки симптоми інкубаційного сифілісу можуть бути замасковані, що затримує постановку діагнозу. Усім пацієнтам із урогенітальними інфекціями, що передаються статевим шляхом, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію та провести мікробіологічне дослідження.

Міастенія гравіс.

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

Суперінфекції.

Застосування азитроміцину може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів. У разі виникнення суперінфекції може знадобитися переривання лікування або застосування інших відповідних заходів.

Похідні ріжків.

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

Безпеку внутрішньовенного застосування азитроміцину оцінювали лише в часових межах, описаних у клінічних дослідженнях із застосуванням препарату пацієнтам з негоспітальною пневмонією і запаленням тазових органів.

Препарат необхідно відновлювати і розводити згідно з інструкцією і застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 60 хвилин. не можна застосовувати препарат у вигляді внутрішньовенного болюса або внутрішньом’язової ін’єкції.

1 флакон містить приблизно 170 мг натрію. Це слід брати до уваги, призначаючи препарат пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження репродуктивної функції у тварин проводилися в дозах до помірно токсичних концентрацій для матері. У цих дослідженнях не було виявлено жодних доказів тератогенного ефекту. Однак результати адекватних та добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок відсутні.

Існує велика кількість результатів обсерваційних досліджень щодо впливу азитроміцину під час вагітності (понад 7000 вагітних, які приймали азитроміцин). Більшість цих досліджень не свідчать про підвищений ризик побічних реакцій для плода, таких як серйозні вроджені вади розвитку або серцево-судинні вади розвитку. Епідеміологічні дані, пов'язані з ризиком викидня після впливу азитроміцину на ранніх термінах вагітності, є непереконливими. Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність. Азитроміцин слід застосовувати під час вагітності лише за клінічної необхідності.

Годування груддю.

Азитроміцин значною мірою виділяється з грудним молоком. Серйозних побічних реакцій у немовлят, яких годують груддю, не спостерігалося, тоді як такі побічні реакції, як діарея, грибкова інфекція слизової оболонки, а також гіперчутливість, можуть виникати у новонароджених/немовлят, яких годують груддю, навіть при застосуванні азитроміцину в субтерапевтичних дозах. Рішення про припинення грудного вигодовування чи припинення/утримання від терапії азитроміцином слід прийняти, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність.

У дослідженнях фертильності, проведених на щурах, спостерігалося зниження рівня вагітностей після застосування азитроміцину. Значення цього висновку для людей невідоме.

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

Азитроміцин має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про запаморочення, сонливість та судоми, а у деяких пацієнтів спостерігалися порушення зору та/або слуху. Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати транспортними засобами та працювати з механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Азитроміцин слід приймати один раз на добу. Рекомендації щодо дозування для дорослих пацієнтів наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Рекомендації щодо дозування азитроміцину для внутрішньовенного введення

Показання	Режим дозування азитроміцину
Негоспітальна пневмонія	500 мг один раз на добу щонайменше протягом 2 днів, надалі перорально по 500 мг азитроміцину один раз на добу для завершення загального курсу лікування тривалістю 7–10 днів.
Запальні захворювання органів малого тазу в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, метронідазолом)	500 мг внутрішньовенно один раз на добу протягом 1–2 днів, надалі перорально по 250 мг азитроміцину один раз на добу для завершення 7-денного курсу лікування.
Слід враховувати схеми лікування, дози та тривалість лікування, зазначені в актуальних рекомендаціях щодо лікування для кожного показання. Час переходу на пероральну терапію слід визначати на розсуд лікаря та відповідно до клінічної відповіді.	

Спеціальні популяції.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 10 мл/хв корекція дози не потрібна. Пацієнтам зі ШКФ < 10 мл/хв азитроміцин слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Коригування дози не потрібне пацієнтам із легким (клас А за шкалою Чайлда-П'ю) або помірним (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Інформація щодо пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки

(клас С за шкалою Чайлда-П'ю) відсутня. Тому азитроміцин слід застосовувати з обережністю цим пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку.

Призначення препарату пацієнтам літнього віку не потребує корекції дози.

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* (див. розділ «Особливості застосування»).

Педіатрична популяція.

Безпека та ефективність азитроміцину для внутрішньовенного введення при лікуванні позалікарняної пневмонії у дітей не встановлені. Немає відповідного застосування лікарського засобу для лікування запальних захворювань органів малого таза у дітей віком до 12 років, а безпека та ефективність препарату для дівчаток-підлітків не встановлені.

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного застосування після приготування інфузійного розчину.

Рекомендований шлях введення – лише внутрішньовенна інфузія. Не вводити внутрішньовенно болюсно або внутрішньом’язово. Концентрація розчину та швидкість інфузії повинні становити або 1 мг/мл протягом 3 годин, або 2 мг/мл протягом 1 години. Дозу 500 мг азитроміцину слід вводити протягом щонайменше 1 години.

ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ПРИГОТУВАННЯ ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ

Етап 1

Підготувати первинний концентрат для інфузійного розчину шляхом введення 4,8 мл стерильної води для ін’єкцій у флакон з ліофілізатом. Струсити флакон до повного розчинення порошку. 1 мл відновленого концентрату для інфузійного розчину містить 100 мг азитроміцину. Отриманий розчин повинен бути прозорим та безбарвним.

Етап 2

Розвести отримані 5 мл концентрату для інфузій сумісним розчином для інфузій для отримання кінцевого розчину для інфузії, що містить азитроміцин у концентрації 1 мг/мл або 2 мг/мл (див. таблицю 3 нижче).

Таблиця 3

Підготовка кінцевого розчину для інфузій

Концентрація кінцевого розчину для інфузій (мг/мл)	Кількість розчинника
1 мг/мл	500 мл
2 мг/мл	250 мл

Концентрат для розчину для інфузій можна розводити за допомогою:

– 0,9 % натрію хлориду,

– 5 % глюкози,

– розчину Рінгера.

До введення відновлений і розведений розчини необхідно візуально перевірити на наявність часток. Можна використовувати лише прозорі розчини без часток. Якщо розчин містить частки, його необхідно викинути. Невикористаний препарат необхідно знищити.

Діти.

Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування азитроміцину для лікування інфекцій у дітей не встановлені.

Передозування.

Симптоми.

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні доз, вищих за рекомендовані, були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні звичайних доз (див. розділ «Побічні реакції»). Типові симптоми передозування азитроміцином включають шлунково-кишкові розлади, такі як блювання, діарею, біль у животі та нудоту.

Лікування.

У разі передозування показано загальне симптоматичне лікування та підтримка життєво важливих функцій. Інформація про вплив діалізу на виведення азитроміцину відсутня. Однак, через механізм виведення азитроміцину, діаліз навряд чи призведе до значного виведення активної речовини.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції під час лікування: діарея, головний біль, блювання, біль у шлунку, нудота та відхилення від норми результатів лабораторних досліджень. Інші важливі побічні реакції включали анафілактичні реакції, *torsade de pointes*, аритмію, включаючи шлуночкову тахікардію, псевдомембранозний коліт та печінкову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»). У зв'язку з лікуванням

азитроміцином повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГЕП) (див. розділ «Особливості застосування»).

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, виявлені під час клінічних випробувань та післяреєстраційного спостереження, перелічені нижче за класами систем і органів та їх частотою.

Побічні реакції розподілені за системою «Орган-Клас», частота їх виникнення визначена таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не можна визначити з наявних даних). Для кожного класу системи органів побічні ефекти зазначені у порядку зниження їх тяжкості.

Таблиця 4

Перелік побічних реакцій

Клас систем та органів	дуже часто	часто	нечасто	рідко	частота невідома
Інфекції та інвазії			кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроенте-рит, риніт		псевдомем-бранозний коліт
Розлади кровоносної та лімфатичної системи		знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, збільшення кількості тромбоцитів, зниження рівня гематокриту		тромбоцитопе-нія, гемолітична анемія
Розлади імунної системи			ангіоневро-тичний набряк, реакції підвищеної чутливості (див. розділ «Особливості застосуван-ня»)		анафілактична реакція

Порушення обміну речовин та харчування			зниження апетиту		
Психіатричні розлади			нервозність, безсоння	ажитація	агресивність, неспокій, делірій, галюцинації
Розлади нервової системи		головний біль	запаморочен-ня, сонливість, дисгевзія, парестезія		непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)
Розлади зору			порушення зору		
Розлади слуху			розлади з боку органів слуху, вертиго		порушення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах
Серцеві розлади			пальпітація		тріпотіння/ мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ (див. розділ «Особливості застосування»)
Судинні розлади			припливи		артеріальна гіпотензія
Респіраторні, торакальні та медіастиналь-ні розлади			диспное, розлад дихання, носова кровотеча		
Шлунково-кишкові розлади	діарея, дискомфорт у животі	блювання, біль у животі, нудота	запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, здуття живота, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини		панкреатит, псевдомембра-нозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), зміна кольору язика
Гепатобіліар-ні розлади			гепатит, підвищення рівня аспартатаміно-трансферази, підвищення рівня аланінаміно-трансферази, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові	порушення функції печінки, холестатична жовтяниця	печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит
Розлади шкіри та підшкірної тканини			висип, свербіж, кропив’янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	фоточутли-вість, гострий генералізова-ний екзантема-тозний пустульоз (ГЕП), реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)	синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини			остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї		артралгія
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів			дизурія, біль у нирках, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові		гостра ниркова недостатність, тубулоінтерсти-ціальний нефрит
Розлади репродуктив-ної системи та молочних залоз			маткова кровотеча, тестикулярні порушення		

Загальні розлади та реакції у місці введення		біль у місці ін’єкції, запалення у місці ін’єкції	набряк, астенія, нездужання, втома, набряк обличчя, біль у грудях, гіпертермія, біль, периферич-ний набряк		
Лабораторні показники		знижений рівень бікарбонату крові	відхилення рівня калію в крові, підвищення рівня хлориду в крові, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня бікарбонату крові, відхилення рівня натрію в крові		
Травми, отруєння та процедурні ускладнення			ускладнення після процедури		

–

–

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Застосовувати лише зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози» розчинники.

Упаковка.

По 500 мг у флаконі, по 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.