# І Н С Т Р У К Ц І Я

## для медичного застосування лікарського засобу

**АЗИПОЛ**

**(AZIPOL)**

***Склад:***

*діюча речовина:* азитроміцин у формі азитроміцину дигідрату;

1 таблетка містить азитроміцину 250 мг або 500 мг у формі азитроміцину дигідрату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна (101), целюлоза мікрокристалічна (102), повідон (90), натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Оболонка: макрогол (8000), гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза (Е 5), гіпромелоза (Е 15), Opaspray K-1R-4210A, індиготин (Е 132).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 250 мг: блакитні, округлі, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі таблетки з однорідною поверхнею;

таблетки по 500 мг: блакитні, округлі, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі таблетки з однорідною поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Антибіотики для системного застосування. Макроліди.

Код АТХ J01F A10.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

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

Механізм резистентності

Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилін - резистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Поширеність набутої резистентності може бути різною залежно від місцевості і часу для виділених видів, тому локальна інформація про резистентність необхідна особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності можна звернутися за кваліфікованою порадою, якщо місцева поширеність резистентності є такою, коли ефективність препарату при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

*Спектр антимікробної дії азитроміцину*

| |
|---|
| Зазвичай чутливі види |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| *Staphylococcus aureus* метицилін-чутливий |
| *Streptococcus pneumoniae* пеніцилін-чутливий |
| *Streptococcus pyogenes* |
| Аеробні грамнегативні бактерії |
| *Haemophilus influenzae*<br>*Haemophilus parainfluenzae* |
| *Legionella pneumophila* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Pasteurella multocida* |
| Анаеробні бактерії |
| *Clostridium perfringens* |
| *Fusobacterium spp.* |
| *Prevotella spp.* |
| *Porphyromonas spp.* |
| Інші мікроорганізми |
| *Chlamydia trachomatis*<br>*Chlamydia pneumoniae*<br>*Mycoplasma pneumoniae* |
| **Види, які можуть набувати резистентності** |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| *Streptococcus pneumoniae* з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний |
| **Природно резистентні організми** |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| *Enterococcus faecalis* |
| Стафілококи MRSA, MRSE* |
| Анаеробні бактерії |
| Група бактероїдів *Bacteroides fragilis* |

* Метицилін-резистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і був зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину.

За результатами досліджень, проведених за участю дітей, застосування азитроміцину для лікування малярії не рекомендується ні у вигляді монотерапії, ні у поєднанні з препаратами на основі хлорохіну або артемізиніну, оскільки не було встановлено кращої ефективності порівняно з протималярійними препаратами, рекомендованими для лікування неускладненої малярії.

*Фармакокінетика.*

Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові ($C_{мах}$) досягається через 2–3 години після прийому препарату.

При прийомі всередину азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування 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 в рівноважному стані (VVss) становить 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення  повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2–4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяється у незміненому вигляді із сечею упродовж наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювались за допомогою N-та О-деметилювання, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладинози кон'югата. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції  ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);

- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);

- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугри звичайні) середнього ступеня тяжкості;

- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені

*Chlamydia trachomatis*.

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до  азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого  макролідного  або кетолідного антибіотика, або до будь-якого  іншого компонента препарату.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Антациди*

При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалося змін у біодоступності, хоча плазмова пікова концентрація азитроміцину зменшувалися приблизно на 25 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

*Цетиризин*

У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

*Диданозин*

При одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину з 400 мг диданозином на добу у шести ВІЛ – позитивних добровольців не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину в рівноважному стані порівняно з плацебо.

*Дигоксин і колхіцин*

Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин і колхіцин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та субстрату Р- глікопротеїну, такого як дигоксин, необхідно враховувати можливість підвищення концентрації субстрату в сироватці крові.

*Зидовудин*

Одноразові дози 1000 мг та 1200 мг або 600 мг азитроміцину мали незначний вплив на плазмову фармакокінетику або виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована, але може бути корисною для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, характерної для еритроміцину та інших макролідів. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому Р450 через цитохром–метаболітний комплекс.

*Ріжки*

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

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижчезначених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається цитохрому Р450.

*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 ГМГ КоА -редуктази). Проте в постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, що застосовували азитроміцин зі статинами.

*Карбамазепін*

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

*Циметидин*

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

*Пероральні антикоагулянти типу кумарину*

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину та пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

*Циклоспорин*

У фармакокінетичному дослідженні у здорових волонтерів, яким давали пероральну дозу азитроміцину 500 мг/день упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення $C_{max}$ та $AUC_{0-5}$ циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо одночасне застосування цих препаратів є необхідним, слід контролювати рівні циклоспорину і відповідним чином коригувати доу.

*Ефавіренц*

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

*Флуконазол*

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводить до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте спостерігалося клінічно незначне зниження $C_{max}$ (18 %) азитроміцину.

*Індинавір*

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймали у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

*Метилпреднізолон*

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин суттєво не впливав 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, який застосовувався як одноразова доза 15 мг.

*Нелфінавір*

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

*Рифабутин*

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

*Силденафіл*

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.

*Терфенадин*

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

*Теофілін*

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

*Тріазолам*

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

*Триметроприм/сульфаметоксазол*

Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації

(160 мг/800 мг) упродовж 7 днів із азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не виявило суттєвого впливу на $C_{max}$, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

***Особливості застосування.***

*Алергічні реакції.* Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і 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 функцій 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 випадку 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.

*Суперінфекції.* Як і у випадку з іншими антибіотиками, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

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

*C. difficle* продукує токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficle*, 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 CDAD можлива впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

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

*Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT,* які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалося при лікуванні іншими макролідними антибіотиками, у тому числі азитроміцином. Оскільки стани, які супроводжуються підвищеним ризиком шлуночкових аритмій ( включаючи *torsade de pointes*), можуть призвести до зупинки серця, азитроміцин слід призначати з обережністю

пацієнтам з існуючими проаритмічними станами ( особливо жінкам і пацієнтам літнього віку) зокрема пацієнтам:

- із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;

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

· із порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;

· з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

*Міастенія гравіс.* Зафіксовано загострення симптомів міастенії гравіс або новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримували терапію азитроміцином.

*Стрептококові інфекції.* При лікуванні фарингіту/тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*, препаратом вибору, як правило, є пеніцилин, його також застосовують для профілактики при гострій ревматичній лихоманці. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції у ротоглотці, немає жодних даних щодо ефективність азитроміцину для профілактики ревматичної атаки. Безпечність та ефективність внутрішньовенного застосування азитроміцину для лікування інфекцій у дітей не встановлені.

*Інше.*

Безпека та ефективність застосування препарату для профілактики або лікування *Mycobacterium Avium Complex* у дітей не встановлені.

Натрію сполуки

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Немає адекватних даних про застосування азитроміцину вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин тератогенного шкідливого впливу азитроміцину на плід не відзначено, однак препарат проникав крізь плаценту. Безпеку застосування азитроміцину під час вагітності не підтверджено. Тому азитроміцин призначають під час вагітності, тільки якщо користь перевищує ризик.

*Період годування груддю*

Зафіксовано, що азитроміцин проникає у грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в 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 тваринах: показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних щодо людини невідома.

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

Жодних досліджень щодо впливу азитроміцину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилося. Необхідно враховувати можливість виникнення побічних ефектів, таких як делірій, галюцинації, запаморочення, сонливість, непритомність, судоми, які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовують перорально за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі,

1 раз на добу. Таблетки не слід ділити. У разі пропуску прийому однієї дози препарату пропущену дозу необхідно прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

Дорослі та діти з масою тіла більше 45 кг

При *інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин* (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування – 3 дні.

При *акне вульгаріс* рекомендована загальна доза азитроміцину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого – 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, по 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тижнів. Дозу другого тижня слід приймати через 7 днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами у 7 днів.

При *мігруючій еритемі* загальна доза азитроміцину становить 3 г, яку слід приймати за такою схемою: у перший день –1 г ( 4 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг одноразово), після чого – по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів.

При *інфекціях, що передаються статевим шляхом*, рекомендована доза азитроміцину становить 1000 мг (4 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг одноразово; або 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг одноразово).

*Пацієнти літнього віку*

У людей 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 серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes.*

*Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Для пацієнтів із незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10–80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що й для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначити пацієнтам з тяжким порушеннями 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 з тяжкими порушеннями функції печінки.

***Діти.*** Азипол призначають дітям з масою тіла від 45 кг. Для цієї групи дітей рекомендується призначати дорослу дозу.

*Передозування.*

Побічні дії, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз: діарея, нудота, блювання, оборотна втрата слуху. У разі передозування при необхідності рекомендується прийом активованого вугілля та проведення симптоматичних і підтримуючих лікувальних заходів.

***Побічні реакції.***

Побічні реакції, визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового

спостереження, при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до системно-органного класу та частотності. Небажані реакції, зареєстровані в період постмаркетингового спостереження, виділені *курсивом*. Групи за частотою проявів визначали за допомогою такої шкали: 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); невідомо (не можна визначити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

*Інфекції та інвазії*.

Нечасто: кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт.

Невідомо: *псевдомембранозний коліт*.

*З боку системи крові і лімфатичної системи*

Нечасто: лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія.

Невідомо: *тромбоцитопенія, гемолітична анемія.*

*З боку імунної системи*

Нечасто: ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості.

Невідомо: *анафілактична реакція.*

*З боку обміну речовин*

Нечасто: анорексія.

*З боку психіки*

Нечасто: нервозність, безсоння.

Рідко: ажитація.

Невідомо: *агресивність, тривога*, делірій, галюцинації.

*З боку нервової системи*

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія.

Невідомо: *непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс*, гіпестезія.

*З боку органів слуху*

Нечасто: порушення слуху, вертиго.

Невідомо: порушення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах.

*З боку органів зору*

Нечасто: порушення зору.

*З боку серця*

Нечасто: пальпітація.

Невідомо: *тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію,* подовження QT-інтервалу на ЕКГ.

*З боку судин*

Нечасто: припливи.

Невідомо: *артеріальна гіпотензія.*

*З боку респіраторної системи*

Нечасто: диспное, носова кровотеча.

*З боку травного тракту*

Дуже часто: діарея.

Часто: блювання, біль у животі, нудота.

Нечасто: гастрит, запор, метеоризм, диспепсія, дисфагія, здуття живота, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини.

Невідомо: *панкреатит, зміна кольору язика.*

*З боку гепатобіліарної системи*

Рідко: порушення функції печінки, холестатична жовтяниця.

Невідомо: *печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некроз печінки*.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз.

Рідко: фоточутливість, *гострий генералізований екзантематозний пустульоз.*

Невідомо: синдром Стівенса–Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами*

*З боку скелетно-м'язової системи*.

Нечасто: остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї.

Невідомо: артралгія.

*З боку сечовидільної системи*

Нечасто: дизурія, біль у нирках.

Невідомо: *гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.*

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: маткова кровотеча, текстикулярні порушення.

*Загальні порушення та місцеві реакції*

Нечасто: біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, втома, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

*Лабораторні показники*

Часто: знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів.

Нечасто: підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень

аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубіну в крові,  підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищений рівень лужної фосфатази, підвищений рівень хлориду, підвищений рівень глюкози, підвищений рівень тромбоцитів, знижений рівень гематокриту, підвищений рівень бікарбонату, відхилення рівня натрію.

*Ураження та отруєння*

Нечасто: ускладнення після процедури.

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 або за частотою від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії:

*З боку обміну речовин*

Часто: анорексія.

*З боку нервової системи*

Часто: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія.

Нечасто: гіпестезія.

*З боку органів зору*

Часто: погіршення зору.

*З  боку органів слуху*

Частота: глухота.

Нечасто: погіршення слуху, дзвін у вухах.

*З боку серця*

Нечасто: пальпітація.

*З боку травного тракту*

Дуже часто: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення.

*З боку гепатобіліарної системи*

Нечасто: гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Часто: висипання, свербіж.

Нечасто: синдром Стівенса–Джонсона, фоточутливість.

*З боку скелетно-м’язової системи.*

Часто: артралгія.

*Загальні порушення та місцеві реакції.*

Часто: підвищена втомлюваність.

Нечасто: астенія, нездужання.

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 ºС у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці.

**Упаковка.** Таблетки по 250 мг: по 3 таблетки в блістері; по 2 блістери в картонній коробці. Таблетки по 500 мг: по 2 або 3 таблетки в блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник. АТ «**Адамед Фарма», Польща/Adamed Pharma S.A., Poland.

**Місцезнаходження.** Вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща/ ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95 – 200, Poland.