ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Азитер®

(Azyter®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 г розчину містить азитроміцину дигідрату 15 мг, що еквівалентно азитроміцину 14,3 мг;

1 однодозовий контейнер (250 мг розчину) містить 3,75 мг азитроміцину дигідрату;

допоміжні речовини: тригліцериди середнього ланцюга.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка жовта масляниста рідина, практично вільна від сторонніх часток.

Фармакотерапевтична група. Офтальмологічні лікарські засоби. Антиінфекційні засоби. Антибіотики. **Код АТХ** S01A A26.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є макролідним антибіотиком другого покоління, що належить до групи азалідів.

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

Механізм резистентності

Загалом резистентність різних видів бактерій до макролідів пов’язують із дією одного з трьох механізмів: модифікація клітини-мішені, інактивація антибіотика або активне виведення антибіотика (ефлюкс) з клітини. У бактерій існують різні системи виведення речовин з клітини. У стрептококів система виведення в значній мірі контролюється генами *mef*, що призводить до формування обмеженої резистентності до макролідів (фенотип М). Модифікація мішені метилазою, що контролюється геном *erm* (фенотип MLS_B), може призвести до перехресної резистентності стосовно різних класів антибіотиків.

Повна перехресна резистентність до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і

лінкозамідів та стептограміну В існує між *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичним стрептококом групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus,* включаючи резистентний до метициліну золотистий стафілокок (MRSA).

Конститутивні мутанти в індуцибельно резистентних штамах з *erm* (A) або *erm* (C) можуть бути відібрані *in vitro* при їхній низькій концентрації ~10^{-7} КУО в присутності азитроміцину.

Гранична концентрація. Нижче представлено мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) для мікроорганізмів при зазначених показаннях (див. розділ «Показання»).

Слід зазначити, що представлені нижче граничні значення МІК і спектр дії *in vitro* застосовні для системного використання. Такі МІК не застосовні у разі місцевого застосування в очі, зважаючи концентрації, які досягаються *in situ,* та фізико-хімічні умови, що можуть вплинути на загальну активність антибіотика у місці застосування.

EUCAST (Європейський комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів) встановив для азитроміцину такі граничні концентрації:

- *Haemophilus influenzae*: чутливість ≤ 0,12 мг/л і резистентність > 4 мг/л;
- *Moraxella catarrhalis:* чутливість ≤ 0,5 мг/л і резистентність > 0,5 мг/л;
- *Neisseria gonorrhoeae*: чутливість ≤ 0,25 мг/л і резистентність > 0,5 мг/л;
- *Staphylococcus spp**: чутливість ≤ 1,0 мг/л і резистентність > 2,0 мг/л;
- *Streptococcus pneumoniae:* чутливість ≤ 0,25 мг/л і резистентність > 0,5 мг/л;
- *Streptococcus A, B, C, G*: чутливість ≤ 0,25 мг/л і резистентність > 0,5 мг/л.

* *spp* включає в себе всі види класу.

EUCAST зазначає, що для визначення чутливості до азитроміцину означених мікроорганізмів може бути використаний еритроміцин.

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

Спектр антибактеріальної активності азитроміцину відносно видів бактерій відповідно до показань

Зазвичай чутливі види

Аероби грамнегативні: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoae*[1]*, Haemophilus influenzae*[$]*, Haemophilus parainfluenzae*[$]*.*

Інші: *Chlamydia trachomatis**.

Види, які можуть набувати резистентності

Аероби грампозитивні:

Staphylococcus aureus (стійкий до метициліну і чутливий до метициліну),

Staphylococcus coagulase negative (стійкий до метициліну і чутливий до метициліну), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococci viridans, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* групи G.

Стійкі види.

Аеробні грампозитивні: *Corynebacterium spp., Enterococcus faecium.*

Аеробні грамнегативні: *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacteriaceae.*

* Клінічна ефективність продемонстрована на чутливих штамах, виділених відповідно до затверджених показань.

$ Проміжна природна чутливість.

[1] Кон'юнктивіт, спричинений *Neisseria gonorrhoeae,* потребує системного лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Інформація з клінічних випробувань

- Трахоматозний кон'юнктивіт, спричинений *Chlamydia trachomatis*

У рандомізованому подвійно сліпому випробуванні, що тривало протягом 2 місяців, порівнювали Азитер® з однією дозою азитроміцину перорально для лікування трахоми у 670 дітей (віком від 1 до 10 років). Ефективність препарату Азитер® після застосування його 2 рази на день протягом 3 днів (96,3 %) суттєво не відрізнялась від такої для азитроміцину, що застосовувався перорально (96,6 %).

Масова терапія, лікування і профілактика трахоми препаратом Азитер® (закапування 2 рази на день протягом 3 днів) у всіх категорій населення (від народження) оцінювалася в ході IV етапу багатоцентрового, відкритого, непорівняльного дослідження, що проводилося на півночі Камеруну (112000 хворих). На прикладі 2400 дітей у віці від ≥ 1 року до < 10 років поширеність активної трахоми, що становила 31,1 % до закапування препаратом Азитер®, знизилася до 6,3 % через 1 рік і до 3,1 % на 2-й і 3-й рік.

Не спостерігалося жодних серйозних побічних реакцій у населення, яке отримувало лікування зазначеним препаратом.

- Гнійний бактеріальний кон'юнктивіт

У рандомізованому сліпому дослідженні в різних географічних районах Європи, Північної Африки та Індії порівнювали препарат Азитер®, який закапували 2 рази на день протягом 3 днів, із тобраміцином 0,3 % (очні краплі), який закапували кожні 2 години протягом 2 днів, потім 4 рази на день протягом 5 днів 1043 пацієнтам з гнійним бактеріальним кон'юнктивітом, у том числі 109 дітям у віці до 11 років, 5 новонародженим (від народження до 27 днів) і 38

немовлятам та дітям ясельного віку (від 28 днів до 23 місяців).

Клінічне одужання протягом 9 днів із застосуванням препарату Азитер® (87,8 %) суттєво не відрізнялося від результату лікування тобраміцином (89,4 %). Мікробіологічний статус одужання із застосуванням препарату Азитер® був порівнянний із таким при терапії тобраміцином.

Діти

Ефективність і безпека застосування препарату Азитер® були продемонстровані при лікуванні хворих дітей віком ≤ 18 років у рандомізованому сліпому закритому дослідженні, в якому порівнювали дію препарату Азитер® (закапування 2 рази на день протягом 3 днів) із дією тобраміцину (закапування кожні 2 години протягом 2 днів, потім 4 рази на день протягом 5 днів) у 282 дітей з гнійним бактеріальним кон'юнктивітом (до підгрупи пацієнтів від народження до 24 місяців входило 148 осіб). Клінічне одужання очей, які були найбільш уражені, на 3 день було значно вищим в групі застосування препарату Азитер® (47 %) у порівнянні з групою, у якій застосовувався тобраміцин (28 %). На 7-й день 89 % пацієнтів, які отримували Азитер® (закапування два рази на день протягом 3 днів), були зцілені, у порівнянні із 78 % пацієнтів, які отримували тобраміцин. Щодо бактеріологічного статусу на 7-й день відсутня статистична відмінність між обома досліджуваними групами. Препарат Азитер® добре переносився у всіх вікових групах. Не було виявлено жодної нової побічної реакції у дітей. Коротка тривалість лікування азитроміцином 1,5 %, невелика кількість необхідних введень і полегшене закапування крапель дітям були оцінені як дітьми, так і їхніми батьками.

Фармакокінетика.

Азитроміцин не визначався у плазмі крові хворих на бактеріальний кон'юнктивіт після застосування препарату Азитер® в межах рекомендованих доз (межа чутливості 0,0002 мкг/мл у плазмі). Дослідження фармакокінетики у дітей не проводились.

Клінічні характеристики.

Показання.

Азитер® призначено для місцевої антибактеріальної терапії кон'юнктивітів, спричинених чутливими до нього штамами, у дітей з перших днів життя та дорослих, а саме:

- гнійного бактеріального кон'юнктивіту;

- трахоматозного кон'юнктивіту, спричиненого *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

Гіперчутливість до азитроміцину чи іншого макроліда або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень щодо взаємодії з препаратом Азитер® не проводили.

Оскільки відсутня системна дія препарату Азитер®, крапель очних, при закапуванні в очі (не спостерігається помітних концентрацій азитроміцину у плазмі крові, див. розділ «Фармакокінетика»), жодної із взаємодій азитроміцину з іншими лікарськими засобами при пероральному застосуванні не очікується.

У разі супутнього застосування з препаратом Азитер® інших препаратів у формі очних крапель необхідно дотримуватись 15-хвилинної перерви між застосуванням, при цьому Азитер® закапується останнім.

Особливості застосування.

Препарат не призначений для перорального або ін’єкційного застосування, у т. ч. для періокулярної або внутрішньоочної ін’єкції.

У разі алергічної реакції лікування слід припинити.

Пацієнт повинен бути проінформований про те, що не можна продовжувати застосування препарату більше 3 діб, навіть якщо наявні залишкові ознаки бактеріального кон’юнктивіту.

Полегшення симптомів, як правило, спостерігається впродовж 3 діб застосування. При відсутності ознак поліпшення після цього терміну необхідно переглянути призначене лікування.

У разі бактеріального кон’юнктивіту контактні лінзи на період лікування не використовують.

При системному застосуванні азитроміцину були зареєстровані випадки фульмінантного гепатиту, який може призвести до печінкової недостатності, що загрожує життю. При місцевому застосуванні в очі цей ризик не очікується, остільки системний вплив активної речовини клінічно незначущий (див. розділ «Фармакокінетика»).

<u>Гіперчутливість</u>

Як і у разі застосування еритроміцину та інших макролідів, є повідомлення про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію (рідко смертельні); дерматологічні реакції, включаючи гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), синдром Стівенса – Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (рідко смертельний), реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). Деякі з цих реакцій, пов’язаних з азитроміцином, призводили до виникнення повторних симптомів і вимагали більш тривалого періоду спостереження та лікування.

У разі виникнення алергічних реакцій застосування препарату слід припинити і розпочати відповідну симптоматичну терапію. Лікарі повинні враховувати, що прояви алергічних симптомів можуть повторно проявитись після припинення симптоматичної терапії.

<u>Дитячий вік</u>

Порівняльних досліджень щодо ефективності та безпеки застосування препарату Азитер®,

крапель очних, для лікування трахоматозного кон’юнктивіту у дітей віком до 1 року не проводилось. Однак немає жодних відомих проблем з безпеки або різниці в патофізіології захворювання, через що необхідно було б виключити використання препарату для лікування дітей віком до 1 року за цим показанням, враховуючи клінічний досвід лікування дітей віком від 1 року і досвід застосування препарату дітям від народження для лікування гнійних бактеріальних кон’юнктивітів.

Застосування новонародженим

На підставі міжнародного консенсусу щодо захворювань очей і статевих шляхів, які можуть передаватися новонародженим, нетрахоматозний (хламідійний) кон’юнктивіт, спричинений *Chlamydia trachomatis*, а також кон’юнктивіт, спричинений *Neisseria gonorrhoeae,* потребують системного лікування.

У новонароджених і дітей віком до 3 місяців системні інфекції (наприклад пневмонія, бактеріємія, спричинена *Chlamydia trachomatis*) можуть супроводжуватись кон’юнктивітом. У разі підозри необхідно встановити диференційований діагноз та у разі необхідності призначити системне лікування.

Краплі очні Азитер® не застосовують для профілактики бактеріального кон’юнктивіту у новонароджених.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Не очікується жодного впливу на вагітність, оскільки системний вплив азитроміцину є незначним. Азитер® можна застосовувати під час вагітності.

Годування груддю. Обмежені дані вказують на те, що азитроміцин виділяється у грудне молоко. Але, зважаючи на низьку концентрацію та низьку системну доступність, дози, що отримають немовлята, є незначними. Тому під час лікування можливе годування груддю.

Репродуктивна функція. Дані, отримані після досліджень на тваринах, не вказують на наявність впливу застосування азитроміцину на репродуктивну функцію чоловіків або жінок. Вплив на репродуктивну функцію людини не вивчався. Але, оскільки системний вплив азитроміцину є клінічно незначущим, будь-якого впливу на репродуктивну функцію людини не очікується.

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

Після закапування можлива тимчасова втрата чіткості зору. У такому випадку пацієнт повинен зачекати, доки не відновиться нормальний стан зору, перед тим як керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовується для закапування у очі.

Необхідно, щоб лікар надав пацієнту рекомендації щодо належного застосування антибактеріального засобу.

Дорослі

Закапувати по 1 краплі в кон’юнктивальний мішок 2 рази на день, вранці і ввечері. Курс лікування 3 дні.

Немає необхідності продовжувати лікування понад 3 дні.

Дотримання дозування має велике значення для успіху лікування.

Пацієнти похилого віку

Немає необхідності коригувати дозу.

Порядок застосування

1. Вимийте руки, зручно станьте або сядьте.

2. Відтягніть пальцем нижню повіку ураженого ока вниз.

3. Піднесіть кінчик відкритого однодозового контейнера якомога ближче до ока, але не торкайтесь ним ока.

4. Обережно стисніть контейнер, щоб одна крапля потрапила до ока, і відпустіть нижню повіку.

5. Закрийте очі і затисніть пальцем внутрішній кут закапаного ока на 1 хвилину.

6. Повторіть всі вищеописані дії з другим оком, якщо так призначив лікар.

7. Однодозовий контейнер із залишками розчину викинути одразу після використання. Не зберігайте його для подальшого використання.

При застосуванні кількох офтальмологічних засобів місцевої дії препарати слід застосовувати з інтервалом щонайменше 15 хвилин.

Діти. Застосовують дітям від народження. Дозування – як зазначено для дорослих у розділі «Спосіб застосування та дози». Немає необхідності коригувати дозу для дітей (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакодинамічні властивості»).

Передозування.

Загальна кількість азитроміцину, призначена для лікування обох очей, занадто мала, щоб спричинити прояви передозування у разі внутрішньовенного або перорального введення вмісту однодозового контейнера.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень і постмаркетингових спостережень застосування препарату Азитер® 15 мг/г, крапель очних, розчину, повідомлялось про нижчеперелічені побічні реакції, пов’язані із лікуванням.

Побічні реакції розподілено за частотою таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000) та дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна встановити на підставі наявних даних).

З боку імунної системи

Нечасто: набряк Квінке*, реакції гіперчутливості.

З боку органів зору (у місці введення)

Дуже часто: дискомфорт в очах (свербіж, печіння, поколювання).

Часто: затуманення зору, відчуття злипання повік, відчуття чужорідного тіла.

Нечасто: кон’юнктивіт*, алергічний кон’юнктивіт*, кератит*, екзема повік*, набряк повік*, алергія очей*, гіперемія кон’юнктиви, підвищена сльозотеча, еритема повік.

Розлади шкіри та підшкірної тканини

Невідомо (неможливо оцінити на підставі доступних даних): токсичний епідермальний некроліз[$], реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)[$], синдром Стівенса – Джонсона (SJS)[$], ексфоліативний дерматит[$], гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) [$].

* Побічні реакції не спостерігалися під час клінічних досліджень крапель очних Азитер®. Ці побічні реакції спостерігалися під час постмаркетингових досліджень застосування азитроміцину. Частота розрахована за формулою 3/X, де X – загальна кількість населення, задіяного у всіх дослідженнях і клінічних випробуваннях, або відповідає частоті 3/879 – «нечасто».

[$] Екстраполюючи системний вплив.

Діти. Клінічні дослідження в педіатрії довели, що рівень безпеки застосування у дітей не відрізняється від такого у дорослих. Нових небажаних ефектів виявлено не було. Рівні безпеки в різних педіатричних підгрупах були також подібними (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 36 місяців.

Після першого відкриття однодозового контейнера його вміст слід використати одразу та викинути однодозовий контейнер.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 °C до 8 °C. Зберігати однодозові контейнери у саше з метою захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 250 мг у однодозовому контейнері, по 6 однодозових контейнерів у саше,

№ 6 (1 саше) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЛАБОРАТУАР ЮНІТЕР / LABORATOIRE UNITHER.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1 вул. де л'Аркері, Кутанс, 50200, Франція /

1 rue de l'Arquerie, Coutances, 50200, France.

Заявник.

ЛАБОРАТУАР ТЕА / LABORATOIRES THEA.

Для повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу:

Контактна особа Лабораторуар Теа, відповідальна за фармаконагляд в Україні,

електронна адреса info@regata.in.ua,

тел. 044 467-57-70 (цілодобово), 044 585-04-60.

Місцезнаходження заявника.

12 вул. Луї Блеріо 63100 Клермон-Ферран Седекс 2, Франція /

12 rue Louis Blériot 63100 Clermont-Ferrand Cedex 2, France.