ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРО САНДОЗ®

(AZITHRO SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат;

оболонка: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору з насічкою з обох боків та тисненням «А250» з одного боку;

таблетки по 500 мг: овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору з насічкою з одного боку та тисненням «А500» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

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, до 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* метицилінчутливий *Streptococcus pneumoniae* пеніцилінчутливий *Streptococcus pyogenes*
Аеробні грамнегативні бактерії *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Legionella pneumophila* *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida*
Анаеробні бактерії *Clostridium perfringens* *Fusobacterium spp.* *Prevotella spp.* *Porphyriomonas spp.*
Інші мікроорганізми *Chlamydia trachomatis* *Chlamydia pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*
Види, для яких набута резистентність може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії *Streptococcus pneumoniae* з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилінрезистентний
Вродженорезистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії *Enterococcus faecalis* Стафілококи **MRSA**, **MRSE***
Анаеробні бактерії Група бактероїдів *Bacteroides fragilis*

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

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 в тканинах значно вища (в 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 (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

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

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незмінними з 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 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:

· 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 (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості;

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

Протипоказання.

Застосування препарату протипоказано хворим з підвищеною чутливістю до азитроміцину, еритроміцину, антибіотиків групи макролідів/кетолідів або до будь-якої допоміжної речовини.

Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

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 плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувалися приблизно на 24 %. Азитроміцин необхідно приймати приблизно через 2 години після прийому антациду. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

Цетиризин. У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину протягом 5 днів з цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігалися явища фармакокінетичної взаємодії або суттєві зміни інтервалу QT. Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, які можуть подовжувати інтервал QT.

Диданозин. Одночасне застосування 1200 мг/добу азитроміцину з 400 мг/добу диданозину шістьом ВІЛ-позитивним пацієнтам не впливало на фармакокінетику рівноважного стану диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин та колхіцин (субстрати Р-глікопротеїну). Повідомляли, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин та колхіцин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну у сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та субстратів Р-глікопротеїну, а саме – дигоксину, необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові. Важливо проводити клінічні перевірки під час лікування азитроміцином та, можливо, вимірювати рівень дигоксину в сироватці крові.

Зидовудин. Одночасне застосування азитроміцину (одноразові 1000 мг та багаторазові 1200 мг або 600 мг дози) мали незначний вплив на плазмову фармакокінетику чи екскрецію з сечею зидовудину або його глюкуронідного метаболіту. Однак застосування азитроміцину спричиняло збільшення концентрацій фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у мононуклеарах периферичної крові. Клінічне значення цього факту незрозуміле, але він може виявитися корисним для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Похідні ріжків. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Були проведені фармакокінетичні дослідження одночасного застосування азитроміцину і препаратів, що беруть участь у цитохром Р450–опосередкованому метаболізмі.

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, у постмаркетинговому дослідженні повідомляли про випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які отримують азитроміцин зі статинами.

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

Циметидин. У фармакокінетичному дослідженні впливу разової дози циметидину на

фармакокінетику азитроміцину, прийнятої за 2 години до прийому азитроміцину, жодних змін у фармакокінетиці азитроміцину не спостерігалося.

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 і 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. Фармакокінетичні дослідження, проведені на здорових добровольцях, які приймали 500 мг/добу азитроміцину внутрішньо протягом 3 днів, а потім 1 дозу 10 мг/кг циклоспорину також внутрішньо, продемонстрували, що відбувається значне підвищення C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо існує необхідність у їх одночасному прийомі, слід контролювати рівень циклоспорину і відповідно коригувати його дозу.

Ефавіренц. Одночасне застосування разової дози азитроміцину 600 мг та 400 мг ефавірензу щоденно протягом 7 днів не спричиняло будь-яких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Флуконазол. Одночасний прийом разової дози азитроміцину 1200 мг не змінював фармакокінетику разової дози 800 мг флуконазолу. Загальна концентрація і період напіввиведення азитроміцину залишалися без змін, однак відзначалося клінічно незначне зниження C_{max} (18 %) азитроміцину.

Індинавір. Під час одночасного введення разової дози 1200 мг азитроміцину не було відзначено статистично значущого впливу на фармакокінетику індинавіру при введенні 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 разової дози мідазоламу 15 мг.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг тричі на добу) спричиняло підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалося, 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 зі вживанням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

Силденафіл. У звичайних здорових добровольців чоловічої статі не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC та C_{max} силденафілу або

його основного циркулюючого метаболіту.

Терфенадин. У фармакокінетичних дослідженнях не повідомляли 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 у здорових добровольців.

Тріазолам. У 14 здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг у 1-й день та 250 мг у 2-й день з 0,125 мг тріазоламу в 2-й день не спричиняло суттєвого впливу на фармакокінетичні показники тріазоламу порівняно з тріазоламом та плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу

(160 мг/800 мг) протягом 7 днів з 1200 мг азитроміцину на 7-ий день не спричиняло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Концентрації азитроміцину у сироватці крові були близькі до концентрацій, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Інші антибіотики. Потрібно враховувати потенційну перехресну резистентність між азитроміцином та іншими макролідними антибіотиками (наприклад, еритроміцином), а також лінкоміцином та кліндаміцином при їх сумісному застосуванні. Не рекомендується одночасне застосування декількох лікарських засобів із цього класу.

Препарати, що подовжують інтервал QT. Азитроміцин не слід призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT (наприклад, хінідином, циклофосфамідом, кетоконазолом, терфенадином, галоперидолом, літієм) (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомляли 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, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (у поодиноких випадках - з летальним наслідком) та реакція на ліки у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS синдром).

Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і лікування.

У разі виникнення алергічної реакції застосування азитроміцину слід припинити та відповідна терапія має бути призначена. Лікарі повинні мати на увазі, що симптоми алергічної реакції можуть з'явитися знову після припинення симптоматичної терапії.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, застосування азитроміцину слід проводити з обережністю пацієнтам із вираженим захворюванням печінки. Випадки блискавичного гепатиту, які потенційно призводять до небезпечної для життя печінкової недостатності, були зареєстровані при прийомі

азитроміцину. Деякі пацієнти, можливо, вже мали захворювання печінки в анамнезі або, можливо, вживали інші гепатотоксичні лікарські засоби.

У разі появи ознак і симптомів порушення функції печінки, таких як швидко розвинена астенія, пов'язана з жовтяницею, темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія, печінкові проби/дослідження повинні бути проведені негайно. Прийом азитроміцину слід припинити при порушенні функції печінки.

У пацієнтів, які отримують похідні ерготаміну, ерготизм був спровокований сумісним введенням деяких макролідних антибіотиків. Дані, що стосуються можливої взаємодії між похідними ерготаміну та азитроміцином, відсутні. Однак через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин і *похідні ріжків* не слід приймати водночас.

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

Перехресна чутливість. Через наявну перехресну стійкість до стійких до еритроміцину грампозитивних штамів та більшості штамів метицилінорезистентних стафілококів, використання азитроміцину не рекомендується.

Слід враховувати локальну епідеміологію та схему чутливості.

Серйозна інфекція. Азитроміцин не призначений для лікування придатних важких інфекцій, де потрібно досягати швидких високих концентрацій антибіотика в крові.

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомляли про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювала від слабко 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 продукують гіпертоксин, призводять до підвищеної частоти ускладнень і летальності, оскільки ці інфекції можуть не відповідати на антимікробну терапію і потребувати колектомії. Це слід брати до уваги всім пацієнтам з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідно уважно вести історію хвороби, оскільки про виникнення діареї повідомляли через 2 місяці після застосування антибактеріальних засобів.

У пацієнтів із тяжким *порушенням функції нирок* (ШКФ < 10 мл/хв) спостерігалося збільшення на 33 % системної експозиції з азитроміцином.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsade de pointes*), спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками, включаючи азитроміцин. Оскільки перераховані вище обставини можуть призвести до підвищеного ризику для шлуночкової аритмії (включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует»), що може спричинити зупинку серця, азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із поточними проаритмічними відхиленнями (особливо жінкам і пацієнтам літнього віку). До цієї групи відносяться пацієнти:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;

- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад, антиаритмічні препарати класів IA (хінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цизаприд 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 випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;

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

Повідомляли про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином (див.розділ «Побічні реакції»).

Педіатрична популяція. Безпека та ефективність профілактики або лікування комплексу *Mycobacterium avium* у дітей не встановлені.

Тривале застосування. Немає досвіду щодо безпеки та ефективності тривалого застосування азитроміцину за вказаними вище показаннями. При швидко рецидивуючих інфекціях слід розглянути можливість лікування іншими антибіотиками.

Неврологічні та психічні розлади. Азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із неврологічними та психічними розладами.

Пошкодження слуху. Описано, що антибіотики макролідів пошкоджують слух. У деяких пацієнтів, які отримували азитроміцин, повідомляли про порушення слуху, глухоту та дзвін у вухах. Багато з цих випадків стосуються експериментальних досліджень, в яких азитроміцин застосовували у високих дозах протягом тривалого періоду часу. Однак, згідно з наявними звітами про подальші дії, більшість із цих проблем були оборотними.

Стрептококові інфекції. При лікуванні фарингіту/тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*, препаратом вибору, як правило, є пеніцилін, його також застосовують для профілактики при гострій ревматичній гарячці. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції у ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину.

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

Азитроміцин містить сполуки натрію Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Достатніх даних щодо застосування азитроміцину вагітним жінкам немає. Під час досліджень репродуктивної токсичності на тваринах було виявлено здатність азитроміцину проникати через плацентарний бар’єр, проте тератогенних ефектів не спостерігалося. Безпека азитроміцину не підтверджена стосовно використання діючої речовини у період вагітності. Тому азитроміцин слід призначати у період вагітності, лише якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. Повідомляли, що азитроміцин проникає у молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину у грудне молоко жінок, які годують груддю, не проводили.

Серйозних побічних ефектів впливу азитроміцину на немовлят, яких годують груддю, не спостерігалося.

Однак 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 зменшувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

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

Докази про те, що азитроміцин може впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, відсутні, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій, таких як делірій, галюцинації, запаморочення, сонливість, непритомність, судоми, які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Азитроміцин слід застосовувати у вигляді **одноразової добової дози** незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтати, не розжовуючи. У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 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 становить 3 дні.

При акне вульгаріс рекомендована загальна доза азитроміцину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого − 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 в 7 днів.

При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 3 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 г (2 таблетки по 500 мг одноразово) у перший день, після чого − по 500 мг 1 раз на добу з 2-го по 5-й день.

При *інфекціях, що передаються статевим шляхом*, рекомендована доза азитроміцину становить 1000 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 розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

Пацієнти з порушенням 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 з нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

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

Діти.

Препарат у даній лікарській формі застосовувати дітям з масою тіла ≥ 45 кг.

Для дітей з масою тіла менше 45 кг рекомендується застосовувати АЗИТРО САНДОЗ®, порошок для оральної суспензії.

Передозування.

Симптоми.

Побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху.

Лікування.

У разі передозування при необхідності рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримуючих лікувальних заходів.

Побічні реакції.

Побічні реакції визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження відповідно до класу систем та органів та частоти виникнення.

Дуже часто: ³ 1/10. Часто: від ³ 1/100 до < 1/10. Нечасто: від ³ 1/1000 до < 1/100. Рідко: від ³ 1/10000 до < 1/1000. Дуже рідко: < 1/10000. Невідомо (неможливо оцінити з наявних даних).

У рамках кожної групи частоти небажані явища надані у порядку зменшення тяжкості.

Побічні реакції, можливо або імовірно пов’язані з азитроміцином на основі даних, отриманих під час клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження:

Інфекції та інвазії. *Нечасто:* кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкові інфекції, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, оральний кандидоз. *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 метаболізму та аліментарні розлади. *Нечасто:* анорексія.

Психічні порушення. *Нечасто:* нервозність, безсоння. *Рідко:* збудження. *Невідомо:* агресивність, неспокій, делірій, галюцинації.

З боку нервової системи. *Часто:* головний біль. *Нечасто:* запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія. *Невідомо:* непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс.

З боку органів зору. *Часто:* порушення зору.

З боку органів слуху та лабіринту. *Нечасто:* порушення слуху, вертиго. *Невідомо:* погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах.

З боку серця. *Нечасто:* Пальпітація. *Невідомо:* Тріпотіння**-**мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ.

З боку судинної системи. *Нечасто:* припливи. *Невідомо:* артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. *Нечасто:* диспное, носова кровотеча.

З боку травного тракту. *Дуже часто:* діарея. *Часто:* блювання, біль у животі, нудота.

Нечасто: запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, здуття живота, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини. *Невідомо:* панкреатит, зміна кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи. *Нечасто:* порушення функції печінки, холестатична жовтяниця. *Невідомо:* печінкова недостатність, (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит, некроз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. *Нечасто:* висипання, свербіж, кропив’янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз. *Рідко:* фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, реакція на ліки у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS синдром)*. *Невідомо:* синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема.

* *Частота оцінюється за «правилом трьох»*

З боку скелетно-м’язової та сполучної тканини. *Нечасто:* остеоартрит, міалгія, біль у спині,

біль у шиї. *Невідомо:* артралгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. *Нечасто:* дизурія, біль у нирках. *Невідомо:* гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. *Нечасто:* маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

Загальні порушення та стан у місці введення. *Нечасто:* набряк, астенія, занепокоєння, підвищена втомлюваність, набряк обличчя, біль у грудях, нездужання, біль, периферичний набряк, гіпертермія, ускладнення після процедури.

Лабораторні показники. *Часто:* зниження кількості лейкоцитів, підвищення кількості еозинофілів, зниження рівня бікарбонату в крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів. *Нечасто:* підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубіну в крові, сечовини в крові, креатиніну в крові; зміни показників калію в крові, підвищення рівня лужної фосфатази, хлориду, глюкози, тромбоцитів; зниження рівня гематокриту; підвищення рівня бікарбонату, відхилення від норми рівня натрію.

Ураження та отруєння: Нечасто: ускладнення після процедури.

Інформація про побічні реакції, які, можливо, пов’язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex,* базується на даних клінічних досліджень та спостережень у пост-маркетинговий період. Ці побічні реакції відрізняються за типом або за частотою від тих, про які повідомляли при застосуванні лікарських форм з негайним вивільненням та тривалої дії:

З боку метаболізму та аліментарні розлади. *Часто:* анорексія.

З боку нервової системи. *Часто:* запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія.

Рідко: гіпестезія.

З боку органів зору. *Часто:* погіршення зору.

З боку органів слуху та лабіринту. *Часто:* глухота. *Рідко:* погіршення слуху, дзвін у вухах.

З боку серцевої системи. *Рідко:* прискорене серцебиття.

З боку травного тракту. *Дуже часто:* діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення.

З боку гепатобіліарної системи. *Рідко:* гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. *Часто:* висипання, свербіж. *Рідко:* синдром

Стівенса-Джонсона, фоточутливість.

З боку скелетно-м’язової та сполучної тканини. *Часто:* артралгія.

Загальні порушення та стан місця введення. *Часто:* підвищена втомлюваність. *Рідко:* астенія, нездужання.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 250 мг: по 6 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці.

Таблетки по 500 мг: по 3 або 6 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Салютас Фарма ГмбХ *(первинна та вторинна упаковка, контроль серії, дозвіл на випуск серії).*

2. Сандоз С.Р.Л. *(виробництво за повним циклом).*

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина.

2. Вул. Лівезені, 7А, 540472, Тиргу Муреш, округ Муреш, Румунія.