ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОКСІ

(ZOXY)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 таблетка містить азитроміцину дигідрат у перерахуванні на азитроміцин 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry White (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, овальної форми з тисненням «2» з однієї сторони і тисненням «AZI» – з іншої сторони;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, овальної форми з тисненням «5» та рискою для поділу з однієї сторони і тисненням «AZI» – з іншої сторони.

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 50S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидних ланцюгів з однієї субодиниці рибосоми на іншу.

Механізм резистентності

Стійкість до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Є три основні механізми резистентності бактерій: зміна місця мішені, зміна транспортування антибіотика та модифікація антибіотика.

Азитроміцин демонструє перехресну резистентність зі стійкими до еритроміцину грампозитивними ізолятами. Зменшення чутливості до макролідів з часом було відзначено, зокрема, у *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Подібним чином спостерігалося зниження чутливості стрептококів *Streptococcus viridans* і *Streptococcus agalactiae* (група B) до інших макролідів і лінкозамідів.

Порогові значення чутливості до азитроміцину для типових бактеріальних збудників, опубліковані EUCAST

	Контрольні значення MIC (мг/л)	
Мікроорганізми	Чутливий (S≤)	Резистентний (R>)
Staphylococcus spp.	**1**	**2**
Streptococcus groups A, B, C and G	**0,25**	**0,5**
Streptococcus pneumoniae	**0,25**	**0,5**
Haemophilus influenzae	**0,125**	**4**
Moraxella catarrhalis	**0,25**	**0,5**
Neisseria gonorrhoeae	**0,25**	**0,5**

Поширеність набутої резистентності може відрізнятися географічно та з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Якщо необхідно, слід отримати консультацію експерта, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що корисність препарату принаймні для деяких типів інфекцій є сумнівною.

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Staphylococcus aureus Methycillin-susceptible
Streptococcus pneumoniae Penicillin-susceptible
*Streptococcus pyogenes** **(Group A)**
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
Haemophilus influenzae *Haemophilus parainfluenzae*
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida
Анаеробні мікроорганізми
Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.
Інші мікроорганізми
Chlamydia trachomatis
Види, для яких набута стійкість може бути проблемою
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Streptococcus pneumoniae Penicillin-intermediate Penicillin-resistant
Природно стійкі організми
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Enterococcus faecalis
Staphylococci **MRSA, MRSE***
Анаеробні мікроорганізми
Bacteroides fragilis group

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Біодоступність після перорального прийому препарату становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. C_{max} після разового прийому 500 мг препарату становить 0,4 мкг/мл.

Розподіл.

При прийомі внутрішньо азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами (уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг). При прийомі у рекомендованих дозах накопичення препарату у плазмі/сироватці крові не відбувається. Згідно з даними досліджень, через 3 дні після разового прийому 500 мг азитроміцину були виявлені такі концентрації: у легенях – 1,3-4,8 мкг/г, у передміхуровій залозі – 0,6-2,3 мкг/г, у мигдаликах – 2,0-2,8 мкг/г, у плазмі крові – 0-0,3 мкг/мл. Концентрації, що спостерігалися у тканинах легень, передміхурової залози та мигдаликів, перевищують MIC90 для найпоширеніших патогенів після одноразового прийому 500 мг азитроміцину.

В експериментальних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* виявлено накопичення азитроміцину у макрофагах з послідуючим вивільненням при активації фагоцитозу. Також в експериментах на тваринах встановлено, що цей процес сприяє накопиченню азитроміцину у тканинах органів.

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 18 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові.

Біотрансформація та виведення.

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

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяється у незмінному вигляді з сечею упродовж наступних 3 днів (основна кількість – у перші 24 години). Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини через 2 дні після 5-денного курсу лікування (до 237 мкг/мл). Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та О-деметилювання, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кон'югату кладінози. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до азитроміцину мікроорганізмами:

– інфекції верхніх дихальних шляхів, придаткових пазух носа та середнього вуха (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит);

– інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);

– інфекції шкіри та м'яких тканин (мігруюча еритема (I стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго і вторинна піодермія);

– інфекції, що передаються статевим шляхом (неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*).

Згідно з даними доклінічних досліджень, азитроміцин є ефективним щодо багатьох інфекцій, які передаються статевим шляхом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, антибіотиків групи макролідів/кетолідів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Антациди.

У фармакокінетичному дослідженні впливу одночасного застосування антацидів з азитроміцином не було виявлено жодного впливу на загальну біодоступність, хоча пікові концентрації в сироватці крові були знижені приблизно на 24 %. Пацієнтам, яким одночасно

призначено азитроміцин і антациди, не слід приймати ці препарати одночасно.

Цетиризин.

У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєвих змін інтервалу QT. Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, які можуть подовжувати інтервал QT.

Диданозин.

При одночасному застосуванні азитроміцину у дозі 1200 мг/добу з диданозиному дозі 400 мг/добу не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин і колхіцин (субстрати Р-глікопротеїну).

Одночасне 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, слід враховувати можливість підвищення концентрації субстрату в сироватці крові. Необхідний клінічний моніторинг і, можливо, вимірювання рівню дигоксину в сироватці крові під час лікування азитроміцином і після його припинення.

Зидовудин.

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

Похідні ріжків.

Не рекомендовано одночасно застосовувати азитроміцин з похідними ріжків, оскільки можливе виникнення ерготизму.

Взаємодії, пов’язані з системою цитохромів.

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

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину та нижчезазначених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю 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 у постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які 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 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 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 з участю здорових добровольців, які застосовували азитроміцин у дозі 500 мг/добу перорально протягом 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу 10 мг/кг циклоспорину, отримані Cmax і AUC0-5 циклоспорину виявилися значно підвищеними (на 24 % і 21 % відповідно), однак суттєвих змін AUC0-∞ не спостерігалося. Отже, варто бути обережними при розгляді можливості одночасного застосування цих препаратів. Якщо одночасне застосування таких препаратів є необхідним, слід контролювати рівні циклоспорину та відповідно коригувати дозу.

Ефавіренз.

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і ефавірензу 400 мг 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 Cmax (18 %) азитроміцину.

Індинавір.

Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймають 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/добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу, який застосовували в однократній дозі 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 спостерігалося, тому немає потреби у регулюванні дози.

Рифабутин.

Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрацію 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/добу протягом 3 днів) на значення AUC і Cmax 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.

Тріазолам.

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

Триметоприм/сульфаметоксазол.

Одночасне застосування подвійної дози триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг/800 мг) упродовж 7 днів із азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не виявляло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Гідроксихлорохін або хлорохін.

Дані спостережень показали, що одночасне застосування азитроміцину з гідроксихлорохіном у пацієнтів з ревматоїдним артритом пов’язане з підвищеним ризиком серцево-судинних подій і серцево-судинної летальності. Перед призначенням азитроміцину будь-яким пацієнтам, які приймають гідроксихлорохін, слід ретельно врахувати співвідношення переваг і ризиків. Перед призначенням азитроміцину будь-яким пацієнтам, які приймають хлорохін, слід також ретельно оцінити співвідношення користі та ризику через потенційний ризик, подібний до хлорохіну.

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.

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, включаючи гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (у поодиноких випадках - з летальним наслідком) та реакція на ліки у вигляді еозинофілії і системних проявів (DRESS синдром). Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження та лікування.

У разі виникнення алергічної реакції слід припинити застосування лікарського засобу та призначити відповідну терапію. Лікарі повинні знати, що повторні прояви симптомів алергії можуть виникнути після припинення симптоматичної терапії.

Порушення функції печінки.

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Випадки блискавичного гепатиту, які потенційно призводять до небезпечної для життя печінкової недостатності, були зареєстровані при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти мали в анамнезі 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, печінкові проби/дослідження повинні бути проведені негайно. У разі виявлення порушень функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Похідні ріжків.

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 разі застосування інших антибіотиків, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

Перехресна чутливість.

Через наявну перехресну резистентність 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 важких інфекцій, де потрібно досягати швидких високих концентрацій антибіотика в крові.

Clostridium difficile.

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

C. difficile продукує токсини A і B, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібне ретельне ведення історії хвороби, оскільки CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів. Слід розглянути можливість припинення терапії азитроміцином і призначення специфічної терапії *C. difficile.*

Порушення функції нирок.

У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалося 33 % збільшення системної експозиції азитроміцину. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

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 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;

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

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

Міастенія гравіс.

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

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-макроліди 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; щодо профілактики ревматичної гарячки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину.

Гідроксихлорохін або *хлорохін*

Перед призначенням азитроміцину будь-яким пацієнтам, які приймають гідроксихлорохін або хлорохін, слід уважно врахувати співвідношення користі та ризику через потенційне підвищення ризику серцево-судинних подій та летальності від серцево-судинних захворювань (див. розділ «Особливості застосування»).

Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що розвиток інфекції зумовлюють анаеробні мікроорганізми.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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 в грудне молоко людини, не проводили. Оскільки невідомо, чи може азитроміцин мати шкідливий вплив на дитину у період годування, слід припинити під час лікування азитроміцином годування груддю. Серед можливих ускладнень у дитини – діарея, грибкова інфекція слизової оболонки, а також гіперчутливість через потрапляння азитроміцину у грудне молоко. Рекомендується відмовитися від годування груддю під час застосування препарату і протягом 2 днів після припинення його застосування. Вигодовування може бути відновлено після цього.

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 іншими механізмами.

Докази про те, що азитроміцин може погіршувати здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами, відсутні, однак слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій, таких як делірій, галюцинації, запаморочення, сонливість, порушення зору, судоми.

Спосіб застосування та дози.

Препарат ЗОКСІ слід приймати у визначеній дозі один раз на добу, незалежно від вживання їжі. Таблетки потрібно ковтати, не розжовуючи, запиваючи половиною склянки води. У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу необхідно прийняти якомога раніше, а

наступні - з інтервалами у 24 години.

Дорослі та діти з масою тіла ≥45 кг.

Курсова доза зазвичай становить 1500 мг та призначається для прийому по 500 мг/добу протягом 3 днів. Альтернативною схемою може бути призначення курсової дози на 5 днів: 500 мг у 1-й день та по 250 мг – з 2-го по 5-й день лікування.

У разі лікування неускладненого уретриту або цервіциту, спричиненого *Chlamydia trachomatis*, слід приймати препарат одноразово у дозі 1000 мг.

При лікуванні гонореї рекомендована курсова доза становить 1000 мг або 2000 мг у поєднані з призначенням 250 мг або 500 мг цефтріаксону відповідно до діючих клінічних настанов.

Пацієнтам з алергією на цефалоспорини або пеніциліни повинна бути призначена альтернативна схема лікування.

Пацієнти літнього віку.

У людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Для пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що й для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв). У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) спостерігалося 33 % збільшення системної експозиції азитроміцину.

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 не застосовувати дітям з масою тіла менше 45 кг.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху. У разі передозування при необхідності рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримувальних лікувальних заходів.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до системно-органного класу та частоти. Групи за частотою проявів визначали за допомогою 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); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Небажані реакції можливо або ймовірно пов’язані з азитроміцином на основі даних, отриманих у ході клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження.

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

З боку системи крові і лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія; частота невідома – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості; дуже рідко – анафілактичний шок.

З боку обміну речовин: часто – анорексія (відсутність апетиту).

З боку психіки: нечасто – нервозність, безсоння; рідко – ажитація; дуже рідко – агресивність, неспокій, делірій, галюцинації.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія; частота невідома – непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія.

З боку органів зору: часто – зорові розлади.

З боку органів слуху: нечасто – порушення слуху, вертиго; дуже рідко – погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах.

З боку серця: нечасто – пальпітація (серцебиття); дуже рідко – тріпотіння**-**мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ.

З боку судин: нечасто – припливи; дуже рідко – артеріальна гіпотензія.

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

З боку травного тракту: дуже часто – діарея, коліки, метеоризм, нудота; часто – блювання, диспепсія; нечасто – гастрит, запор, дисфагія, здуття живота, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини; дуже рідко – панкреатит, зміна кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – порушення функції печінки, холестатична жовтяниця; дуже рідко – печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

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.

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, тестикулярні порушення.

Загальні порушення та місцеві реакції: нечасто – швидка втомлюваність; біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Зміни лабораторних показників: часто – знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, моноцитів, нейтрофілів; нечасто – підвищення рівнів АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази, білірубіну, сечовини, креатиніну в крові, зміни показників електролітів крові, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня 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 постмаркетинговий 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.

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 їх 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. Дозування 250 мг - 3 роки; дозування 500 мг - 3,5 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 таблетки у блістері, по 1 блістеру у пачці з картону.

По 3 таблетки у блістері, по 2 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія/

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India.