

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИБІОТ®

(AZIBIOT®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 таблетка містить азитроміцину 500 мг у вигляді азитроміцину дигідрату;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, кросповідон, кальцію гідрофосфат, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Існують три основні механізми опору бактерій: зміна цільової мішені, зміна транспортування антибіотиків та модифікація антибіотика. Повна перехресна резистентність існує у *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептокока групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*,

включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Азитроміцин демонструє перехресну резистентність до стійких до еритроміцину грампозитивних ізолятів. Зниження сприйнятливості макролідів з плином часу відзначалося, зокрема, у *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Аналогічним чином спостерігається зниження сприйнятливості серед *Streptococcus viridans* та *Streptococcus agalactiae* (групи В) стрептококів проти інших макролідів та лінкозамідів.

Граничні значення

Точки проміжної сприйнятливості азитроміцину для типових бактеріальних патогенів, опублікованих EUCAST:

Організми	Контрольні значення (мг/л)	
	Чутливий	Стійкий
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Група А, В, С, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Сприйнятливість

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

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Чутливі
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i>
Метицилінчутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пеніцилінчутливий
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i> (види)
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Інші бактерії

<i>Chlamydia trachomatis</i>
Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках
Аеробні грампозитивні бактерії <i>Streptococcus pneumoniae</i> З проміжною чутливістю до пеніциліну Пеніцилінрезистентний
Вродженорезистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії <i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE*
Анаеробні бактерії Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Діти.

Згідно даних досліджень проведених з участю дітей, застосування азитроміцину не рекомендується при лікуванні малярії, ні як монотерапію, ні одночасно з препаратами, що містять хлорохін або артемізин, оскільки ефективність лікування неускладненої малярії не встановлено.

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 концентрації азитроміцину у тканинах значно вищі (в 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки крові змінюється 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 у рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення з тканин відбувається протягом 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 утворювалися за допомогою N-та O-деметилування, 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.

У тестах на тваринах у фагоцитах виявлено високі концентрації азитроміцину. Встановлено, що при активному фагоцитозі виділяються більш високі концентрації азитроміцину з неактивних фагоцитів, це призводить до високої концентрації азитроміцину у місці інфікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування таких інфекцій, спричинених одним або кількома чутливими мікроорганізмами:

- бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- синусит;
- фарингіт/тонзиліт (див. розділ «Особливості застосування» щодо стрептококових інфекцій);
- середній отит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*.

Слід розглядати також офіційні вимоги щодо належного застосування антибактеріальних лікарських засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, а також до будь-яких інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшилися приблизно на 24 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому антациду.

Цетиризин. При одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 діб із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії або суттєві зміни інтервалу QT.

Диданозин (Дидеоксиозин). При одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину та 400 мг диданозину не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин та колхіцин. Одночасне застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, з субстратами Р-глікопротеїнів, такими як дигоксин та колхіцин, призводить до підвищення рівня Р-глікопротеїну в сироватці крові. Тому якщо азитроміцин та Р-

глікопротеїнові субстрати, такі як дигоксин, призначають одночасно, слід враховувати можливість підвищеної концентрації дигоксину в сироватці крові. Необхідний клінічний моніторинг та, можливо, рівень рівня дигоксину в сироватці крові під час лікування азитроміцином та після його припинення.

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та багаторазові 1200 мг або дози 600 мг азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику або виділення із сечею зидовудину або 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 це може бути корисним для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважається, що азитроміцин не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, яка спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Похідні ріжків. У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків сприяє швидкому розвитку ерготизму. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід одночасно застосовувати з похідними ріжків (див. розділ «Особливості застосування»).

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижченаведених засобів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому P450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрації аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази).

Карбамазепін. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не проявив 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 у здорових добровольців. 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 проводити моніторинг протромбінового часу у разі призначення азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. За результатами дослідження фармакокінетики, при одночасному пероральному застосуванні азитроміцину у дозі 500 мг протягом 3 діб з наступним прийомом одноразової дози циклоспорину 10 мг/кг внутрішньо було виявлено значуще збільшення значень C_{max} і AUC_{0-5} циклоспорину (на 24 % і 21 % відповідно), проте значення $AUC_{0-\infty}$ значуще не змінилося.

Якщо одночасне застосування вважається виправданим, слід проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Ефавіренц. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щоденно протягом 7 діб 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 спостерігалось клінічно незначне зниження $C_{\max}$ (18 %) азитроміцину.

Індінавір. 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 діб.

Метилпреднізолон. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин суттєво не впливав на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 діб не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу у дозі 15 мг.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру у рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалось, тому немає потреби у корекції дозування.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрацію цих засобів у плазмі 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Силденафіл. Не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на значення AUC і $C_{\max}$ силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту у здорових добровольців чоловічої статі.

Терфенадин. У фармакокінетичних дослідженнях не повідомляли про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Не можна виключити можливість такої взаємодії повністю, однак даних про наявність такої взаємодії немає.

Теофілін. Відсутні дані щодо клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину і теофіліну у здорових добровольців.

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

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) упродовж 7 діб з азитроміцином 1200 мг на 7-му добу суттєво не впливало на $C_{\max}$, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину у плазмі крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Азитроміцин не слід призначати пацієнтам одночасно з іншими лікарськими засобами, що можуть подовжити інтервал QT.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

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 узагальнений екзантематозний пустулоз (AGEP) та реакція на медикаментозну еозинофілію та системні симптоми (синдром DRESS). Деякі з цих реакцій, викликаних азитроміцином, приводили до рецидивних симптомів і потребували тривалішого спостереження і лікування.

У разі виникнення реакцій гіперчутливості застосування азитроміцину необхідно припинити та почати відповідне лікування. При відміні терапії азитроміцином можливе повторне виникнення реакцій гіперчутливості.

Порушення функції печінки

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Повідомляли про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функцій печінки при прийомі азитроміцину (див. розділ «Побічні реакції»). Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Повідомлялося про випадки порушення функції печінки, гепатит, холестатична жовтяниця, некроз печінки та печінкова недостатність, деякі з них призводили до летальних випадків. Застосування азитроміцину слід негайно припинити після появи ознак або симптомів гепатиту.

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.

Вроджений гіпертрофічний пілоростеноз (IHPS)

Повідомлялося про гіпертрофічний пілоростеноз у дітей (IHPS), що виникає у немовлят після лікування азитроміцином, особливо перших 42 днів життя. Батьки та особи, що доглядають за дітьми, повинні бути поінформовані, в разі виникнення блювати або роздратованості при годуванні груддю дітей необхідно звернутися до лікаря.

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.

Подовження інтервалу QT

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, яке підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тахікардії шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалось при лікуванні іншими макролідними антибіотиками, у тому числі азитроміцином (див. розділ «Побічні реакції»). 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 вродженим або зареєстрованим подовженим інтервалом QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших засобів, що подовжують інтервал QT, наприклад: антиаритмічні препарати класів IA (хінідин і прокаїнамід) та III (дофетилід, аміодарон та соталол), цизаприд і терфенадин, нейрорептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин, хлорохін або гідроксихлорохін;
- із порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- із клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю;
- пацієнти літнього віку можуть бути більш схильними до подовження QT-інтервалу.

Розвиток суперінфекції

Азитроміцин, як і інші антибіотики, може спричинити розвиток суперінфекції. При застосуванні препарату слід проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

Діарея, асоційована з *Clostridium difficile*

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомляли про діарею, асоційовану *Clostridium difficile* (CDAD), серйозність якої варіювалася від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. *Clostridium difficile* продукує токсини A і B, які сприяють розвитку CDAD. Штами *Clostridium difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Тому необхідно мати на увазі імовірність розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельно вести історію хвороби, оскільки CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату та розпочати специфічну терапію.

Стрептококові інфекції

Препаратом вибору для лікування фарингіту/тонзиліту, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, та профілактики ревматичної атаки є пеніцилін. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції у ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину.

Дисфункція нирок

У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином (див. розділ «Фармакокінетика»).

Myasthenia gravis

При застосуванні азитроміцину повідомляли про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливі попередження щодо неактивних інгредієнтів

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності, дефіцитом лактази Лаппа або порушеннями мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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. Однак відсутні належні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. 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

Обмежені дані досліджень вказують, що азитроміцин проникає у грудне молоко з розрахунковою найвищою середньою добовою дозою 0,1—0,7 мг/кг/день. Серйозних побічних реакцій дітям, що годують груддю, не спостерігалася. Рішення щодо припинення годування груддю або застосування азитроміцину потрібно приймати враховуючи користь годування груддю для дитини та користь прийому лікарського засобу для матері.

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

Азитроміцин не впливає на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Препарат приймати 1 раз на добу. Як і багато інших антибіотиків, препарат можна приймати з або без їжі запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки слід ковтати не розжовуючи.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку і дітей з масою тіла більше 45 кг

Загальна доза азитроміцину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу) протягом 3 днів.

Мігруюча еритема: доза азитроміцину становить 1000 мг у перший день, після чого – по 500 мг 1 раз на добу протягом 4 днів.

Неускладнені інфекції, що передаються статевим шляхом, спричинені Neisseria gonorrhoeae:

рекомендована доза азитроміцину становить 1000–2000 мг у комбінації з цефтриаксоном у дозі 250–500 мг відповідно до місцевих рекомендацій щодо лікування.

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 і для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначити пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) (див. розділи «Фармакокінетика» та «Побічні реакції»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Дослідження, пов'язані з застосуванням азитроміцину таким пацієнтам, не проводили (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям з масою тіла більше 45 кг.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні реакції, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз. 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.

Нижче вказані побічні реакції за системами організму та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

У кожній групі за частотою побічні ефекти зазначені у порядку зменшення проявів.

Інфекції та інвазії:

нечасто – кандидоз, оральний кандидоз, вагінальні інфекції; невідомо – псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові і лімфатичної системи:

нечасто – лейкопенія, нейтропенія; невідомо – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

нечасто – ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості; невідомо – анафілактичні реакції.

З боку метаболізму та харчування:

часто – анорексія.

З боку психіки:

нечасто – нервозність; рідко – ажитація; невідомо – агресивність, неспокій.

З боку нервової системи:

часто – запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія; нечасто – гіпестезія, сонливість, безсоння; невідомо – синкопе, судоми, психомоторна підвищена активність, аносія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс.

З боку органів зору:

часто – зорові розлади.

З боку органів слуху:

часто – глухота; нечасто – порушення слуху, дзвін у вухах; рідко – вертиго.

З боку серця:

нечасто – пальпітація; невідомо – тахікардія шлуночків (*torsade de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію.

З боку судин:

невідомо – артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту:

дуже часто – діарея, біль у животі, нудота, метеоризм; часто – блювання, диспепсія; нечасто – гастрит, запор; невідомо – панкреатит, зміна кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – гепатит; рідко – порушення функції печінки; невідомо – печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – висипання, свербіж; нечасто – синдром Стівенса-Джонсона, реакції фотосенсибілізації, кропив'янка; рідко – гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), DRESS-синдром; невідомо – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

часто – артралгія.

З боку сечовидільної системи:

невідомо – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення:

часто – втома, нечасто – біль у грудях, набряки, нездужання, астенія.

Лабораторні показники:

часто – знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату у плазмі крові; нечасто – підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищений рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищений рівень білірубину у плазмі крові, підвищений рівень сечовини у плазмі крові, підвищений рівень креатиніну у плазмі крові, зміна показників калію у плазмі крові; невідомо – подовження інтервалу QT на ЕКГ.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике 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 до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 таблетки у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

КРКА Польща Сп. з о.о., Польща/KRKA Polska Sp. z o.o., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

вул. Ровнолегла 5, 02-235 Варшава, Польща/ul. Rownolegla 5, 02-235 Warszawa, Poland.