ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРО САНДОЗ®

(AZITHRO SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

5 мл суспензії містять азитроміцину 100 мг або 200 мг у формі азитроміцину дигідрату;

допоміжні речовини: сахароза рафінована дрібнокристалічна, сахароза порошкоподібна, ксантанова камедь, гідроксипропілцелюлоза, тринатрій фосфат безводний, кремній колоїдний безводний, аспартам (Е 951), ароматизатор банан, ароматизатор крем ваніль, ароматизатор вишня.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємодії (PK/PD)

Ефективність суттєво залежить від співвідношення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) до мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) збудника.

Механізм резистентності

Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою і пов’язана з трьома

основними механізмами: альтерацією цільового сайту, альтерацією транспортування антибіотика та модифікацією антибіотика.

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

Контрольні показники чутливості

Шкала чутливості мікроорганізмів до азитроміцину (МІК, мг/л), встановлена Європейським комітетом з визначенням чутливості до антибіотиків (EUCAST) (Clinical breakpoint v.8.0, 01.01.2018), є такою:

Патоген	Чутливий	Резистентний
Staphylococcus spp.	≤ 1[a] мг/л	> 2[a] мг/л
Streptococcus spp. (групи A, B, C, G)	≤ 0,25[a] мг/л	> 0,5[a] мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25[a] мг/л	> 0,5[a] мг/л
Haemophilus influenzae	≤ 0,12[b] мг/л	> 4[b] мг/л
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25[a] мг/л	> 0,5[a] мг/л
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
Campylobacter jejuni та *coli*	Note[c]	Note[c]
Kingella kingae	0,25[d]	0,25[d]
Viridans group streptococci	IE	IE
PK-PD (невидоспецифічні гранично допустимі значення МІК)	IE	IE

[a] Еритроміцин може використовуватися для визначення чутливості до азитроміцину, кларитроміцину та рокситроміцину.

[b] Клінічні дані ефективності макролідів при респіраторних інфекціях, спричинених H. influenzae, суперечливі через високу швидкість спонтанного лікування. Якщо є необхідність у дослідженні ефективності будь-якого макроліду щодо цих інфекцій, слід керуватися епідеміологічними даними (ECOFF) для виявлення штамів з набутою стійкістю. Дані ECOFFs для кожного агента: азитроміцин - 4 мг/л, кларитроміцин - 32 мг/л, еритроміцин - 16 мг/л і телітроміцин - 8 мг/л. Наявних даних для встановлення ECOFF для рокситроміцину недостатньо.

[c] Еритроміцин може бути використаний для визначення чутливості до азитроміцину, кларитроміцину.

[d] Чутливість може бути визначена завдяки даним щодо чутливості до еритроміцину.

IE вказує на відсутність достатніх даних щодо того, що організм або група організмів є чутливими до азитроміцину. Зазначено МІК, але без супутньої категоризації щодо чутливості – S (чутливий), I (проміжна чутливість) або R (резистентний).

Резистентність

Поширеність набутої резистентності може відрізнятися географічно і з часом для окремих видів, тому необхідна місцева інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Якщо необхідно, слід шукати експертну пораду, коли локальна поширеність резистентності така, що користь азитроміцину є сумнівною. У випадку серйозних інфекцій або у разі неефективності терапії необхідно провести мікробіологічну діагностику з виявленням патогену і його чутливості до азитроміцину.

Спектр антимікробної дії азитроміцину:

Зазвичай чутливі до азитроміцину:

аеробні грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae* , *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* ;

інші бактерії: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium*, *Mycoplasma pneumoniae.*

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою:

аеробні грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus* , *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* , *Streptococcus pyogenes* ;

інші бактерії: *Ureaplasma urealyticum.*

Мікроорганізми із вродженою резистентністю:

аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, стафілококи MRSA, MRSE *(метицилін-резистентні* золотистий та епідермальний стафілококи), *Streptococcus pneumoniae* (пеницилінрезистентний);

аеробні грамнегативні бактерії: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*;

анаеробні грамнегативні бактерії: *Bacteroides fragilis-group.*

 Клінічна ефективність проявляється у чутливих мікроорганізмів при лікуванні за затвердженими клінічними показаннями.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Максимальна концентрація препарату в сироватці крові (C_{max}) досягається через 2-3 години після його прийому. Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів. У пацієнтів літнього віку (> 65 років) після п’ятиденного лікування спостерігалося дещо вище значення AUC, ніж в осіб віком до 40 років. Клінічна значущість є настільки малою, що немає необхідності в коригуванні дози.

Під час проведення досліджень на тваринах спостерігалися високі концентрації азитроміцину у фагоцитах, тоді як більш високі концентрації виділялися при активному фагоцитозі в експериментальних дослідженнях, ніж у нестимульованих фагоцитах. У тваринних моделях це призвело до збільшення концентрації азитроміцину у місці інфікування.

Нелінійність

Дані дослідження свідчать про нелінійну фармакокінетику азитроміцину у терапевтичній сфері.

Розподіл

Концентрації азитроміцину у тканинах значно вищі (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами. У тканинах-мішенях, таких як легені, мигдалеподібна та передміхурова залози, концентрація вище MIC_{90} очікуваних збудників спостерігається після разового прийому дози у 500 мг.

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. Середній об'єм розподілу у рівноважному стані (VVss) становить 31,1 л/кг.

Виведення

Близько 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незміненими із сечею упродовж наступних 3 днів, здебільшого протягом перших 24 годин. Після перорального введення азитроміцин виводиться головним чином із жовчю у незміненому вигляді. У жовчі людини було виявлено особливо високі концентрації незміненого азитроміцину, а також 10 метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилювання, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладинози кон'югату. Відповідні дослідження показують, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок

Порушення функції нирок

У пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації від 10 до 80 мл/хв фармакокінетичні параметри після прийому одноразової пероральної дози 1 г азитроміцину не змінювалися. У пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації <10 мл/хв спостерігалися статистично значущі відмінності в AUC_{0-120} (8,8 мкг год/мл проти 11,7 мкг год/мл), C_{max} (1,0 мкг/мл проти 1,6 мкг/мл) і CLr (нирковий кліренс) (2,3 мл/хв/кг проти 0,2 мл/хв/кг) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості немає жодних даних про зміну фармакокінетики азитроміцину в сироватці крові порівняно з пацієнтами з нормальною печінковою функцією. У цих пацієнтів покращується сечовиведення азитроміцину, можливо, для компенсації зниження печінкового кліренсу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дозувань 100 мг/5 мл і 200 мг/5 мл

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.

Для дозування 200 мг/5 мл

· інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis.*

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, а також до будь-якого іншого компонента препарату. Тяжкі порушення функції печінки. 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 на 25 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

Цетиризин. Сумісне застосування азитроміцину та 20 мг цетиризину протягом 5 днів не призводило до фармакокінетичної взаємодії у рівноважному стані, але значно змінювало інтервал QT.

Диданозин. Одночасне застосування 1200 мг на добу азитроміцину та 400 мг на добу диданозину у 6 ВІЛ-позитивних пацієнтів не впливало на фармакокінетику рівноважного стану диданозину.

Дигоксин та колхіцин (субстрати Р-глікопротеїну). Супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин і колхіцин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Зидовудин. 1000 мг азитроміцину як разова доза та 600 мг або 1200 мг азитроміцину як багаторазові дози не впливали на фармакокінетику та виведення із сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак застосування азитроміцину спричиняло збільшення концентрації фосфорильованого зидовудину у мононуклеарах периферичної крові. Клінічна значущість цих даних нез’ясована, але може бути корисною для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, характерної для еритроміцину та інших макролідів. Азитроміцин не спричиняє індукції або інактивації печінкового цитохрому

Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

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

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

Похідні ерготаміну. Враховуючи теоретичну можливість виникнення ерготизму, слід запобігати одночасного застосування азитроміцину з похідними ерготаміну.

Астемізол, альфентаніл. Немає наявних даних щодо їх взаємодії з азитроміцином. Однак необхідна обережність при їх сумісному застосуванні з азитроміцином через відому взаємодію: посилення дії астемізолу та альфентанілу при їх сумісному застосуванні з макролідним антибіотиком – еритроміцином.

Аторвастатин. Одночасне застосування 10 мг/добу аторвастатину та 500 мг на добу азитроміцину не впливало на плазмову концентрацію аторвастатину (на основі аналізу інгібування HMG CoA-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.

Цизаприд. Цизаприд метаболізується в печінці ферментом CYP 3A4, а макроліди пригнічують даний фермент, тому одночасне застосування цизаприду може спричинити посилення пролонгування інтервалу QT.

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

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину 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. У фармакокінетичному дослідженні за участю здорових добровольців, які отримували пероральну дозу азитроміцину 500 мг на добу упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо одночасне застосування цих препаратів є необхідним, слід контролювати рівень циклоспорину і відповідним чином коригувати дозу.

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

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

Індинавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який 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 на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу, який застосовувався як одноразова доза 15 мг.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не 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 пацієнтів, 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 звичайних здорових добровольців чоловічої статі не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

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

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

Тріазолам. Одночасне застосування 14 здоровими добровольцями 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 із застосуванням тріазоламу і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/ сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з азитроміцином 1200 мг на сьому 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.

Не було виявлено клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій при сумісному застосуванні азитроміцину з *доксорубіцином*.

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.

Реакції підвищеної чутливості

Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про виникнення рідкісних серйозних алергічних реакцій, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках - з летальним наслідком дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (у поодиноких випадках - з летальним наслідком), та реакція на лікарські засоби у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS синдром). Деякі з цих реакцій призводили до рецидивів і потребували більш тривалого періоду спостереження і лікування.

Якщо виникає алергічна реакція, застосування препарату необхідно припинити та розпочати відповідну терапію. Лікарі повинні усвідомлювати, що при припиненні симптоматичної терапії можуть виникнути симптоми алергії.

Печінка є основним шляхом метаболізму та виведення азитроміцину, тому пацієнтам з тяжкою патологією печінки не слід застосовувати препарат. Повідомлялося про випадки розвитку міастенічного синдрому та про загострення симптомів міастенії гравіс у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) слід з обережністю застосовувати азитроміцин, оскільки у таких хворих спостерігали збільшення його концентрації у плазмі крові на 33 %. 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.

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.

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків спричиняє швидкий розвиток ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Як і у випадку застосування інших антибіотиків, слід проводити контроль щодо можливого прояву ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими мікроорганізмами, включаючи гриби.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки виникнення діареї, пов’язаної з *Clostridium difficile* (CDAD), у діапазоні від слабкої діареї до коліту з летальним наслідком.

Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечнику, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукують токсини А і В, які спричиняють розвиток діареї, пов'язаної з *C. difficile*.

Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності та летальності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії.

Можливість розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile,* слід враховувати при лікуванні в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *C. difficile* діарея може розвиватися через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

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

Серцево-судинні розлади

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, яке підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та шлуночкової тахікардії шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалося при лікуванні іншими макролідними антибіотиками, включаючи азитроміцин (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 пацієнтам літнього віку і жінкам молодшого 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.

Дані епідеміологічних досліджень щодо вивчення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів варіюють. Деякі дослідження демонструють, що у рідкісних випадках існує ризик виникнення короткострокової аритмії, інфаркту міокарда та збільшення летальних випадків від серцево-судинних захворювань, пов'язаних із застосуванням макролідів, у тому числі азитроміцину. Враховуючи ці дані, при призначенні азитроміцину необхідно аналізувати співвідношення користі застосування до ризиків.

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

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

При призначенні азитроміцину потрібно врахувати таку інформацію:

Азитроміцин у вигляді порошку для оральної суспензії не призначений для лікування тяжких інфекцій, де необхідне швидке досягнення високої концентрації антибіотика в крові.

Азитроміцин не є препаратом першого вибору для емпіричного лікування інфекцій у районах, де поширеність резистентних ізолятів становить ≥ 10 % (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У районах з високою частотою резистентності до еритроміцину А дуже важливо враховувати зміни, що стосуються чутливості до азитроміцину та інших антибіотиків.

Як і для інших макролідів, показники стійкості *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) були високими у деяких європейських країнах (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це слід брати до уваги при лікуванні інфекцій, спричинених *Streptococcus pneumoniae*.

Фарингіт/тонзиліт

Препаратом першого вибору для лікування фарингіту/тонзиліту, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, та профілактики ревматичної атаки є пеніцилін.

Синусит

В основному, азитроміцин не є препаратом першого вибору для лікування синуситу.

Гострий середній отит

В основному, азитроміцин не є препаратом першого вибору для лікування гострого середнього отиту.

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Головний збудник інфекцій м'яких тканин – *Staphylococcus aureus* – часто є стійким до азитроміцину. Тому перед тим, як розпочати лікування інфекцій м'яких тканин азитроміцином, необхідно провести тест на чутливість.

Інфіковані опікові рани

Азитроміцин не показаний для лікування інфікованих опікових ран.

Хвороби, що передаються статевим шляхом

При захворюваннях, що передаються статевим шляхом, слід виключити супутню інфекцію, спричинену *T. pallidum*.

Неврологічні або психіатричні захворювання

Азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із неврологічними або психічними розладами.

Інформація щодо допоміжних речовин

Препарат містить сахарозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості фруктози, дефіцитом сахарази-ізомальтази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

5 мл суспензії по 100 мг/5 мл та по 200 мг/5 мл містять 3,81 г та 3,7 г сахарози відповідно. Це слід враховувати при застосуванні препарату пацієнтам, хворим на цукровий діабет.

Аспартам є похідним фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

Цей лікарський засіб містить 18,4 мг/5 мл тринатрію фосфату безводного. Слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину у грудне молоко людини, не проводилося. Тому рекомендується припинити годування груддю у період лікування і ще 2 дні після закінчення лікування.

Фертильність

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних щодо людини невідома.

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

Докази того, що азитроміцин може погіршувати здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, відсутні, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

Спосіб застосування та дози.

Дозування та тривалість лікування визначає лікар. Суспензію приймати 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки одночасний прийом може порушувати всмоктування азитроміцину.

Смакові відчуття після прийому суспензії можна поліпшити, якщо запити її фруктовим соком. У випадку, якщо прийом однієї дози препарату було пропущено, наступну дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні приймати з інтервалом у 24 години.

Дорослі пацієнти (застосовувати азитроміцин 200 мг/5 мл)

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

При інфекціях, що передаються статевим шляхом, спричинених Chlamydia trachomatis, доза становить 1000 мг перорально одноразово.

При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 3 г: у 1-й день слід прийняти 1 г, потім по 500 мг 1 раз на добу з 2-го по 5-й день. Тривалість лікування становить 5 днів.
Пацієнти літнього віку.

Для людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії torsade de pointes.

Діти

При інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 30 мг/кг маси тіла (10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу). Тривалість лікування становить 3 дні.

При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 60 мг/кг: у 1-й день слід прийняти 20 мг/кг маси тіла, потім по 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу з 2-го по 5-й день. Тривалість лікування становить 5 днів.

Було показано, що азитроміцин ефективний при лікуванні *стрептококового фарингіту* у дітей у вигляді одноразової дози в 10 мг/кг або 20 мг/кг протягом 3 днів. При порівнянні цих двох доз у клінічних дослідженнях була виявлена подібна клінічна ефективність, хоча бактеріальна ерадикація була більш значною при добовій дозі в 20 мг/кг. Однак зазвичай препаратом вибору у профілактиці фарингіту, спричиненого Streptococcus pyogenes, та ревматичного поліартриту, який виникає як вторинне захворювання, є пеніцилін.

Маса тіла від 5 до 15 кг (застосовувати азитроміцин 100 мг/5 мл)

Залежно від маси тіла дитини рекомендується наведена нижче схема дозування.

Маса тіла	**Добова доза суспензії 100 мг/5 мл**	**Вміст азитроміцину в добовій дозі суспензії**
5 кг	2,5 мл	50 мг
6 кг	3 мл	60 мг
7 кг	3,5 мл	70 мг
8 кг	4 мл	80 мг
9 кг	4,5 мл	90 мг

10-14 кг	5 мл	100 мг

Маса тіла більше 15 кг (застосовують азитроміцин 200 мг/5 мл)

Залежно від маси тіла дитини рекомендується наведена нижче схема дозування.

Маса тіла	**Добова доза суспензії 200 мг/5 мл**	**Вміст азитроміцину в добовій дозі суспензії**
15-24 кг	5 мл	200 мг
25-34 кг	7,5 мл	300 мг
35-44 кг	10 мл	400 мг
≥ 45 кг	12,5 мл	500 мг

Ниркова недостатність.

У пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що й у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Печінкова недостатність.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки.

Для приготування 20 мл суспензії (100 мг/5 мл або 200 мг/5 мл) потрібно:

– ретельно струсити флакон, щоб порошок відділився від стінок і дна;

– відкрити кришку флакона та помістити адаптер у горлечко флакона;

– набрати у шприц (об’ємом 10 мл з розміткою по 0,25 мл) 10,5 мл питної води;

– помістити кінчик шприца в адаптер;

– додати зі шприца 10,5 мл води у флакон з порошком, струшуючи до отримання однорідної суспензії.

Для приготування 30 мл суспензії (200 мг/5 мл) за методом описаним вище у флакон необхідно додати 15 мл питної води.

ПЕРЕД КОЖНИМ ПРИЙОМОМ ДОБРЕ ЗБОВТАТИ.

Для відмірювання необхідної кількості суспензії за допомогою шприца, що додається, потрібно:

– збовтати суспензію;

– помістити кінчик шприца в адаптер;

– перевернути флакон догори дном;

– набрати необхідну кількість суспензії у шприц;

– перевернути флакон у правильне положення, забрати шприц та закрити флакон кришкою.

Діти.

Препарат у дозуванні 100 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла від 5 до 15 кг.

Препарат у дозуванні 200 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла більше 15 кг та дорослим пацієнтам.

Передозування.

Симптоми: оборотна втрата слуху, виражені нудота, блювання, діарея.

Лікування: промивання шлунка, терапія симптоматична і підтримуюча.

Побічні реакції.

У нижченаведеній таблиці вказані побічні реакції, визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження, при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до класу систем та органів та частоти виникнення.

Побічні реакції класифіковані за частотою проявів: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), у тому числі поодинокі випадки, частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

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

Клас систем та органів	Побічні реакції	Частота
Інфекції та інвазії	Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт	Нечасто
	Псевдомембранозний коліт	Частота невідома

З боку системи крові і лімфатичної системи	Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія	Нечасто
	Тромбоцитопенія, гемолітична анемія	Частота невідома
З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості	Нечасто
	Анафілактична реакція	Частота невідома
З боку обміну речовин	Анорексія	Нечасто
З боку психіки	Нервозність, безсоння	Нечасто
	Ажитація	Рідко
	Агресивність, неспокій, делірій, галюцинації	Частота невідома
З боку нервової системи	Головний біль	Часто
	Запаморочення, сонливість, дисгевзія, парестезія	Нечасто
	Непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, агевзія, паросмія, міастенія гравіс	Частота невідома
З боку органів зору	Порушення зору	Нечасто
	Нечіткість зору	Частота невідома
З боку органів слуху	Розлади з боку органів слуху, вертиго	Нечасто
	Порушення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах	Частота невідома
З боку серця	Пальпітація	Нечасто
	Тріпотіння**-**мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження інтервалу QT на ЕКГ	Частота невідома
З боку судин	Припливи	Нечасто
	Артеріальна гіпотензія	Частота невідома
З боку респіраторної системи	Диспное, носова кровотеча	Нечасто
З боку травного тракту	Діарея	Дуже часто
	Блювання, біль у животі, нудота	Часто
	Запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, здуття, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини	Нечасто
	Панкреатит, зміна кольору язика	Частота невідома
З боку гепатобіліарної системи	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця	Рідко
	Печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит	Частота невідома
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж, кропив’янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	Нечасто
	Фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз	Рідко
	Реакція на ліки у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS – синдром) (частота оцінювалася «правилом трьох»)	Дуже рідко
	Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема	Частота невідома
З боку скелетно-м’язової системи	Остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї	Нечасто
	Артралгія	Частота невідома

З боку сечовидільної системи	Дизурія, біль у нирках	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит	Частота невідома
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Маткова кровотеча, тестикулярні порушення	Нечасто
Загальні порушення та місцеві реакції	Набряк, астенія, нездужання, втома, набряк обличчя, біль у грудях, гіпертермія, біль, периферичний набряк	Нечасто
Лабораторні показники	Знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	Часто
	Підвищений рівень аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубіну крові, сечовини в крові, креатиніну крові; зміни показників калію в крові, підвищення рівня лужної фосфатази, хлориду, глюкози, тромбоцитів; зниження рівня гематокриту; підвищення рівня бікарбонату, відхилення від норми рівня натрію	Нечасто
Ураження та отруєння	Ускладнення після процедури	Нечасто

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

Клас систем та органів	Побічні реакції	Частота
З боку обміну речовин	Анорексія	Часто
З боку психіки	Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія	Часто
	Гіпестезія	Рідко
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто
	Глухота	Рідко
З боку органів слуху	Погіршення слуху, дзвін у вухах	Рідко
З боку серця	Пальпітація	Нечасто
З боку травного тракту	Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення	Дуже часто
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит	Рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж	Часто
	Синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість	Рідко
З боку скелетно-м’язової системи	Артралгія	Часто
Загальні порушення та місцеві реакції	Підвищена втомлюваність	Часто
	Астенія, нездужання	Рідко

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Готову суспензію зберігати при температурі не вище 25 °С протягом 5 днів.

Упаковка.

По 17,1 г порошку у флаконі для 20 мл суспензії або по 24,8 г порошку у флаконі для 30 мл суспензії; по 1 флакону у комплекті з адаптером та шприцом для дозування у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сандоз С. Р. Л./ Sandoz S. R. L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Лівезені, 7А, 540472, Тиргу Муреш, округ Муреш, Румунія/ Str. Livezeni nr. 7A, 540472, Targu Mures, Jud. Mures, Romania.