

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОКСІ
(ZOXY)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

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 (E 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. Код АТХ.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидних ланцюгів з однієї субодиниці рибосоми на іншу.

Співвідношення AUC/MIC є основним фармакокінетичним/фармакодинамічним параметром, що корелює з ефективністю азитроміцину.

Контрольні показники чутливості:

Контрольні показники чутливості типових бактерій до азитроміцину, опубліковані EUCAST (Clinical breakpoint table v.7.1, опубліковано 10.03.2017)

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

Чутливість збудників до азитроміцину.

Спектр антимікробної дії азитроміцину:

Абсолютно чутливі види
аеробні грампозитивні бактерії <i>Haemophilus influenzae</i> *, <i>Moraxella catarrhalis</i> * інші бактерії <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> *
Види, які потребують спостереження
аеробні грампозитивні бактерії <i>Staphylococcus aureus</i> *, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> *, <i>Streptococcus pyogenes</i> * інші бактерії <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Абсолютно резистентні види
аеробні грампозитивні бактерії <i>Staphylococcus aureus</i> – метицилін- та еритроміцинрезистентні штами, <i>Streptococcus pneumoniae</i> – пеніцилінрезистентні штами аеробні грамнегативні бактерії <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> -group

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

Поширеність набутої резистентності може варіювати географічно та з часом може змінюватися для деяких штамів. Завжди потрібно враховувати локальну інформацію про резистентність мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За потреби, слід звертатися за експертними консультаціями, коли місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату викликає сумніви.

Збудники, у яких є проблеми з резистентністю: відносна кількість штамів збудника з резистентністю $\geq 10\%$, щонайменше, в одній країні Європейського Союзу.

Механізм резистентності.

Повідомлялося про три різних механізми резистентності бактерій до макролідів. Вони реалізуються за рахунок зміни місця впливу препарату, модифікації антибіотика або зміни транспорту антибіотика (ефлюкс). У стрептококів (М фенотип) за допомогою MEF генів реалізується механізм ефлюксу, який і призводить до резистентності до макролідів. Зміна місця впливу препарату здійснюється за рахунок ERM-генів, що кодують метилазу.

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

Пеніцилінчутливі *Streptococcus pneumoniae*, більш чутливі до азитроміцину, ніж пеніцилінрезистентні штами *Streptococcus pneumoniae*. Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), менш імовірно, буде чутливий до азитроміцину, ніж метицилінчутливий золотистий стафілокок (MSSA).

Згідно з мікробіологічними дослідженнями, резистентність *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* та *Enterobacteriaceae* на обох моделях *in vitro* та *in vivo* рідко розвивалася після 9 сублетальних пасажів з активною речовиною.

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

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 в тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами (уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг). При прийомі у рекомендованих дозах накопичення препарату у плазмі/сироватці 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 послідовним 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 утворювались за допомогою N- та O-деметилування, 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 (І 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. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувалися приблизно на 25 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до, або через 2 години після прийому антациду.

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.

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

Дигоксин і колхіцин. 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.

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 в постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, що 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 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 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 у здорових волонтерів, яким давали пероральну дозу азитроміцину 500 мг/день упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення C_{max} та AUC₀₋₅ циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо одночасне застосування цих препаратів є необхідним, слід контролювати рівні циклоспорину і відповідним чином коригувати дозу.

Ефавіренз. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавірензу 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 спостерігалось клінічно незначне зниження C_{max} (18 %) азитроміцину.

Індінавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індінавіру, 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 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 спостерігалось, 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 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.

Тріазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг в 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 триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (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.

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. 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. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення функцій печінки, при прийомі азитроміцину. 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 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.

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 А і В, 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. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином. 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*), спостерігалось 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 (квінідин 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 гіпомagneмії;
- із клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дотепер відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження щодо застосування азитроміцину у вагітних жінок. 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.

Повідомлялося, 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 проводилося. Оскільки невідомо, чи може азитроміцин шкідливо впливати на дитину під час вигодовування, годування груддю слід припинити під час лікування азитроміцином. Серед можливих ускладнень у дитини – діарея, грибкова інфекція слизової оболонки, а також гіперчутливість через потрапляння азитроміцину у грудне молоко. Рекомендується відмовитися від вигодовування 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 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 поєднанні з призначенням 250 мг або 500 мг цефтріаксону відповідно до діючих клінічних настанов.

Пацієнтам з алергією на цефалоспорины 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) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

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 проводилося.

Діти.

Препарат не застосовують 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 підтримуючих 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 частотності. Групи за частотою проявів визначали за допомогою такої шкали: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ 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; 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: часто – висипання, свербіж; нечасто – кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз; рідко – фоточутливість; рідко – гострий генералізований екзантематозний пустульоз, дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами.

З боку скелетно-м'язової системи: часто – артралгія; нечасто – остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шії.

З боку сечовидільної системи: нечасто – дизурія, біль у нирках; рідко – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

Загальні порушення та місцеві реакції: часто – швидка втомлюваність; нечасто – 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, білірубину, 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.

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 Саснсиз Лімітед/Evertogen Life Sciences Limited.