

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОКСІ
(ZOXY)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

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

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

Антибактеріальні засоби для системного застосування, макроліди. Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидних ланцюгів.

Фармакокінетична/фармакодинамічна взаємозалежність

Ефективність препарату переважно визначається співвідношенням площі під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» (AUC) до мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) збудника.

Механізм резистентності

Резистентність до азитроміцину може ґрунтуватися на таких механізмах:

- *Ефлюкс.* Резистентність може бути зумовлена підвищенням кількості ефлюксних pomp у цитоплазматичній мембрані. Це стосується лише 14- та 15-членних макролідів (так званий М-фенотип).
- *Зміна структури мішені.* Афінність до рибосомальних сайтів зв'язування знижується внаслідок метилювання 23S рРНК, що зумовлює резистентність до макролідів (М), лінкозамідів (L) і стрептограмінів групи В (SB) (так званий MLSB-фенотип). Метилази, що обумовлюють резистентність, кодуються генами *erm*. Афінність до рибосомальних сайтів зв'язування також може знижуватися через мутації у структурі мішені 23S рРНК або мутації у білках великої рибосомальної субодиниці.
- Ферментативна інактивація макролідів має лише незначне клінічне значення.

За М-фенотипу спостерігається повна перехресна резистентність між азитроміцином, кларитроміцином, еритроміцином і рокситроміцином. MLSB-фенотип зумовлює додаткову перехресну резистентність з кліндаміцином і стрептограміном В. Для 16-членного макроліду спіраміцину характерна часткова перехресна резистентність. Через низьку проникність

зовнішньої мембрани більшість грамнегативних видів є природно резистентними до макролідів.

Порогові значення чутливості

Критерії визначення МІК при тестуванні чутливості до азитроміцину встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) і доступні за посиланням https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Поширеність набутої резистентності

Поширеність набутої резистентності може варіювати залежно від географічного регіону та з часом для окремих видів мікроорганізмів, тому бажано враховувати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Рекомендовано отримати консультацію експерта, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату, принаймні для деяких типів інфекцій, є сумнівною. Особливо у випадку тяжких інфекцій або терапевтичної неефективності слід прагнути до проведення мікробіологічної діагностики з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до азитроміцину.

Поширеність набутої резистентності

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Streptococcus pyogenes.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Haemophilus influenzae,

Legionella pneumophila,

Moraxella catarrhalis.

Інші мікроорганізми

Borrelia burgdorferi,

Chlamydia trachomatis,

Chlamydophila pneumoniae,

Mycoplasma pneumoniae.

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

Staphylococcus aureus+,

Streptococcus agalactiae,

Streptococcus pneumoniae++.

⁺ Щонайменше в одному регіоні рівень резистентності метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* перевищує 50 %.

⁺⁺ Штами *Streptococcus pneumoniae*, чутливі до пеніциліну, з більшою ймовірністю є чутливими до азитроміцину, ніж пеніцилінрезистентні штами *Streptococcus pneumoniae*.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Пікові концентрації азитроміцину в сироватці крові (C_{max}) після застосування 500 мг пероральної суспензії (40 мг/мл), 1000 мг порошку для приготування пероральної суспензії, 500 мг (2×250 мг) таблеток та 1000 мг (4×250 мг) капсул у здорових добровольців натще становили 0,29; 0,75; 0,34 та 1,07 мг/л відповідно.

Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) після перорального застосування азитроміцину становить від 2 до 3 годин.

Середня абсолютна біодоступність у здорових добровольців після застосування 500 мг пероральної суспензії та 1000 мг порошку для приготування пероральної суспензії в саше становила 37 % та 44 % відповідно при прийомі натще.

Вплив їжі на відносну пероральну біодоступність азитроміцину залежить від лікарської форми. Після застосування 500 мг пероральної суспензії (40 мг/мл), 1000 мг порошку для приготування пероральної суспензії та 500 мг таблеток азитроміцину (2×250 мг) досягалася подібна експозиція при прийомі з їжею з високим вмістом жирів порівняно з прийомом натще.

Після застосування одноразової дози 500 мг (2×250 мг) у формі капсул разом із їжею з високим вмістом жирів, порівняно з прийомом натще, середні значення $C_{\max}$ та AUC_{0-24} були нижчими на 52 % та 43 % відповідно.

У таблиці 1 наведені середні фармакокінетичні параметри у здорових дорослих добровольців після застосування стандартних режимів дозування таблеток і капсул.

Таблиця 1

AUC_{0-24} та $C_{\max}$ азитроміцину для 3-денного та 5-денного режимів на останній день застосування

Режим дозування, лікарська форма	AUC_{0-24} (мкг $\times$ год/мл)	$C_{\max}$ (мкг/мл)
3-денний режим (500 мг 1 раз на добу), таблетки	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-денний режим (500 мг у 1-й день, 250 мг з 2-го по 5-й день), таблетки	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-денний режим (500 мг у 1-й день, 250 мг з 2-го по 5-й день), капсули	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Розподіл

Азитроміцин широко та швидко розподіляється з плазми крові в позасудинний простір, включаючи такі тканини, як мигдалики, легені та гінекологічні тканини, а також у внутрішньоклітинний простір, зокрема в поліморфноядерні лейкоцити, макрофаги та моноцити.

Фармакокінетичні дослідження показали значно вищі концентрації азитроміцину в окремих тканинах (до 50 разів вище максимальної концентрації, що спостерігається у плазмі крові). Це свідчить про значне зв'язування з тканинами зі стаціонарним об'ємом розподілу в межах 23–31 л/кг.

Фаза перерозподілу з внутрішньоклітинного до позаклітинного простору та в плазму крові може зумовлювати тривале збереження низьких концентрацій після припинення лікування.

Азитроміцин характеризується низьким зв'язуванням з білками плазми крові, переважно з альфа-1-кислим глікопротеїном, яке зменшується зі зростанням концентрації антибіотика: 50 %, 23 % та 7 % при концентраціях 0,05; 0,1 та 1 мг/л відповідно.

Біотрансформація

Азитроміцин мінімально метаболізується в печінці. Основним шляхом біотрансформації є N- деметилювання дезозамінового цукру. Інші шляхи включають O-деметилювання, гідроліз кладинози (декон'югацію кладинозного цукру) та гідроксилювання дезозамінового цукру і макролідного кільця.

Немає доказів клінічно значущої індукції або інгібування печінкового цитохрому CYP3A4 шляхом утворення комплексу «цитохром - метаболіт». Також не виявлено автоіндукованого метаболізму азитроміцину за цим шляхом.

Виведення

Азитроміцин виводиться переважно з жовчю (активною біліарною екскрецією), головним чином у незміненому вигляді, а також у вигляді метаболітів, які не мають антибактеріальної активності. Ниркова екскреція є незначним шляхом виведення: із сечею виводиться менше 6 % перорально введеної дози та приблизно 20 % препарату, що досяг системного кровотоку. Понад 50 % препарату виводиться з калом, а 12 % – із сечею у незміненому вигляді.

Після застосування одноразової дози азитроміцину 500 мг плазмовий кліренс становив приблизно 630 мл/хв, а кінцевий період напіввиведення – близько 68 годин. Нирковий кліренс зазвичай перебуває в межах 100–189 мл/хв, що значно менше за плазмовий кліренс, як і очікується з огляду на відносно незначну роль ниркового шляху у виведенні препарату.

Лінійність/нелінійність

Після перорального застосування лікарської форми з негайним вивільненням продемонстровано пропорційність дози за показниками AUC_{0-24} та $C_{\max}$ у діапазоні доз від 250 до 1000 мг.

Порушення функції нирок

Фармакокінетику азитроміцину вивчали у 43 дорослих (віком від 21 до 85 років) після перорального застосування одноразової дози 1,0 г азитроміцину (4×250 мг капсул) у пацієнтів із швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) > 80 мл/хв ($n = 12$), із ШКФ $10\text{--}80$ мл/хв ($n = 12$) та із ШКФ < 10 мл/хв ($n = 19$).

Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів із ШКФ $10\text{--}80$ мл/хв не змінювалася (середні значення $C_{\max}$ та AUC_{0-120} збільшувалися на 5,1 % та 4,2 % відповідно порівняно з пацієнтами із ШКФ > 80 мл/хв).

У пацієнтів із ШКФ < 10 мл/хв середні значення $C_{\max}$ та AUC_{0-120} зростали на 61 % та 35 % відповідно порівняно з пацієнтами із ШКФ > 80 мл/хв.

Дані щодо пацієнтів, які перебувають на діалізі, відсутні, однак з огляду на механізм виведення азитроміцину мало ймовірно, що діаліз призводить до значного видалення діючої речовини.

Порушення функції печінки

Фармакокінетику азитроміцину вивчали у 22 дорослих після перорального застосування одноразової дози 500 мг азитроміцину (2×250 мг капсул) у пацієнтів із нормальною функцією печінки ($n = 6$), із класом А за шкалою Чайлда – П'ю ($n = 10$) та класом В за шкалою Чайлда – П'ю ($n = 6$).

Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів із класом А та В за Чайлдом – П'ю характеризувалася відповідно зниженням $AUC_{0-\infty}$ на 3 % та 19 % і підвищенням $C_{\max}$ на 34 % та 72 % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Пацієнти літнього віку

У добровольців літнього віку (> 65 років), яким застосовували азитроміцин у дозі 500 мг (2×250 мг капсул) у 1-й день з подальшим застосуванням 250 мг з 2-го по 5-й день натще, значення AUC_{0-24} у 1-й та 5-й дні становили 3,0 та 2,7 мкг $\times$ год/мл відповідно.

На 5-й день спостерігалось підвищення AUC_{0-24} на 29 %, $C_{\max}$ – на 8 % та $T_{\max}$ – на 37,5 % порівняно з молодшими добровольцями (< 40 років).

Оскільки ці відмінності не вважаються клінічно значущими, корекція дози для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок та печінки не потрібна.

Діти

Фармакокінетику пероральної суспензії азитроміцину вивчали у 14 дітей віком від 6 до 15 років із фарингітом та у 7 дітей віком від 1 до 5 років із середнім отитом. У цих двох дослідженнях азитроміцин у формі пероральної суспензії застосовували у дозі 10 мг/кг у 1-й день з подальшим застосуванням 5 мг/кг з 2-го по 5-й день.

Після 5 днів лікування середні значення AUC_{0-24} становили 3,1 мкг $\times$ год/мл та 1,8 мкг $\times$ год/мл відповідно. Середнє значення $C_{\max}$ становило 0,38 мкг/мл, а відповідне середнє значення $T_{\max}$ – 2,4 години у дітей віком від 6 до 15 років та 0,22 мкг/мл і 1,9 години відповідно у дітей віком від 1 до 5 років.

Середні значення $C_{\max}$ та AUC_{0-24} у дітей віком від 6 до 15 років були у 1,7 раза вищими, ніж у дітей віком від 1 до 4 років.

Фармакокінетику 3-денного курсу азитроміцину у формі пероральної суспензії у дозі 10 мг/кг на добу також оцінювали у 16 дітей віком від 6 місяців до 10 років із бактеріальними інфекціями. Середнє значення AUC_{0-24} у 7 дітей віком від 2 до 4 років становило 2,90 мкг $\times$ год/мл, тоді як у 8 дітей віком від 5 до 10 років – 2,08 мкг $\times$ год/мл. Низьке значення AUC_{0-24} (0,74 мкг $\times$ год/мл) було зафіксовано в однієї дитини віком від 6 місяців до 2 років.

Фармакокінетику азитроміцину після одноразового застосування у дозі 30 мг/кг у педіатричних пацієнтів не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції у дорослих та дітей із масою тіла від 45 кг, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- гострий стрептококовий фарингіт/тонзиліт, гострий бактеріальний синусит, гострий бактеріальний середній отит;
- негоспітальна пневмонія;
- гострі бактеріальні інфекції шкіри та м'яких тканин;
- мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма);
- уретрит, цервіцит, хронічний простатит, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Загострення хронічного бронхіту у дорослих.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хоча азитроміцин є слабким інгібітором CYP450 і не має значущої взаємодії із субстратами CYP450, інгібування CYP3A4 не можна повністю виключити. Тому рекомендується обережність у разі одночасного застосування із субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом.

Азитроміцин є інгібітором транспортера Р-глікопротеїну (Р-рр). Одночасне застосування азитроміцину із субстратами Р-рр, такими як дигоксин і колхіцин, може призводити до підвищення їх експозиції. Для лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом рекомендовано обережність, клінічний та/або терапевтичний моніторинг концентрацій лікарських засобів і відповідну корекцію дози. Також слід враховувати відносно тривалий період напіввиведення азитроміцину (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікарські засоби, які подовжують інтервал QT

Азитроміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що, як відомо, подовжують інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»), такі як антиаритмічні засоби класів ІА (наприклад, хінідин і прокаїнамід) та ІІІ (наприклад, дофетилід, аміодарон і соталол), антипсихотичні засоби (наприклад, пімозид), антидепресанти (наприклад, циталопрам), фторхінолони (наприклад, моксифлоксацин і левофлоксацин), цизаприд, хлорохін і гідроксихлорохін.

Інформація про взаємодію азитроміцину з потенційними супутніми лікарськими засобами узагальнена в таблиці 2 та тексті нижче. Описані лікарські взаємодії базуються на клінічних дослідженнях взаємодії лікарських засобів, проведених з азитроміцином, або, де зазначено, є потенційними взаємодіями, які можуть виникати при застосуванні азитроміцину.

Таблиця 2

Клінічно значущі лікарські взаємодії між азитроміцином та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб (терапевтична група)	Взаємодія, вплив на експозицію	Механізм	Рекомендації щодо сумісного застосування
Аторвастатин (інгібітор ГМГ-КоА- редуктази) Азитроміцин 500 мг перорально 1 раз на добу протягом 3 днів. Аторвастатин 10 мг перорально 1 раз на добу.	Азитроміцин: дані відсутні. Аторвастатин: ↔ AUC ↔ C _{max}	Аторвастатин є субстратом CYP3A4 та Р-рр	Слід дотримуватися обережності, оскільки у постмаркетинговий період були зареєстровані випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які застосовували

			азитроміцин зі статинами.
Циклоспорин (імуносупресант) Азитроміцин 500 мг перорально 1 раз на добу протягом 3 днів. Циклоспорин 10 мг/кг перорально одноразово.	Азитроміцин: дані відсутні Циклоспорин: $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ C _{max} 24 %	Циклоспорин є субстратом CYP3A4 та P-gr з вузьким терапевтичним індексом та/або з конкуренцією за біліарну екскрецію.	Під час та після лікування азитроміцином слід проводити клінічний моніторинг та, за необхідності, терапевтичний лікарський моніторинг. Дозу циклоспорину потрібно коригувати за потреби.
Колхіцин (подагра)	Азитроміцин: дані відсутні. Колхіцин: $\uparrow$ 57 % AUC _{0-t} $\uparrow$ 22 % C _{max}	Колхіцин є субстратом P-gr з вузьким терапевтичним індексом.	Під час та після лікування азитроміцином необхідний клінічний моніторинг.
Дабігатран (пероральний антикоагулянт)	Дані відсутні. <i>Очікується:</i> $\uparrow$ дабігатран	Дабігатран є субстратом P-gr з вузьким терапевтичним індексом.	Слід дотримуватися обережності, оскільки постмаркетингові дані свідчать про підвищений ризик кровотеч у пацієнтів, які отримують азитроміцин одночасно з дабігатраном.
Дигоксин (серцеві глікозиди)	Дані відсутні. <i>Очікується:</i> $\uparrow$ дигоксин	Дигоксин є субстратом P-gr з вузьким терапевтичним індексом.	Під час та після лікування азитроміцином необхідний клінічний моніторинг та, за можливості, моніторинг рівня дигоксину.
Варфарин (пероральний антикоагулянт). Азитроміцин 500 мг перорально 1 раз на добу протягом 1 дня, потім 250 мг перорально 1 раз на добу протягом 4 днів. Варфарин 15 мг перорально одноразово.	Азитроміцин: дані відсутні. Варфарин: дані відсутні. У клінічному дослідженні взаємодії лікарських засобів змін протромбінового часу не відзначалося, однак за даними	Невідомо	Слід розглянути можливість більш частого моніторингу протромбінового часу під час та після лікування азитроміцином.

	постмаркетингових повідомлень відзначалося посилення антикоагулянтного ефекту пероральних антикоагулянтів кумаринового ряду при одночасному застосуванні з азитроміцином.		
--	---	--	--

Примітка: статистично значущі зміни понад 10 % позначаються як «↑» або «↓», відсутність змін – як «↔».

У клінічних дослідженнях, що оцінювали потенційні лікарські взаємодії азитроміцину, не спостерігалось клінічно значущих змін експозиції азитроміцину або супутніх лікарських засобів при одночасному застосуванні з пероральними антацидами (гідроксид алюмінію/гідроксид магнію), карбамазепіном, цетиризином, циметидином, ефавірензом, флуконазолом, метилпреднізолоном, мідазоламом, рифабутиним, силденафілом, теофіліном, триазололом, триметопримом/сульфаметоксазолом та зидовудином.

Діти

Дослідження взаємодій проводилися лише у дорослих.

Особливості застосування.

Потенціал розвитку резистентності

Азитроміцин може сприяти розвитку резистентності через повільне зниження та тривале збереження його рівнів у плазмі крові та тканинах після завершення лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування азитроміцином слід розпочинати лише після ретельної оцінки користі та ризиків з урахуванням місцевої поширеності резистентності та за умови, що використання переважних схем лікування не є показаним.

Тяжкі шкірні реакції та реакції гіперчутливості

Повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакції на лікарські засоби у вигляді еозинофілії і системних проявів (DRESS-синдром), які можуть становити загрозу для життя або бути летальними, у зв'язку із застосуванням азитроміцину. На момент призначення лікарського засобу пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми та ретельно спостерігати щодо розвитку шкірних реакцій. Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, провокували рецидив симптомів і потребували тривалішого спостереження та лікування.

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

Подовження інтервалу QT

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 (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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- із порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- із клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю;
- літнього віку, оскільки вони можуть бути більш чутливими до впливу лікарських засобів на інтервал QT.

Гепатотоксичність

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Випадки блискавичного гепатиту, які потенційно призводять до небезпечної для життя печінкової недостатності, були зареєстровані при прийомі азитроміцину. Також повідомлялося про гепатит, холестатичну жовтяницю, некроз печінки та печінкову недостатність при застосуванні азитроміцину, деякі з яких призвели до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Можливо, деякі пацієнти мали в анамнезі захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби. Пацієнтам слід рекомендувати припинити застосування азитроміцину та звернутися до лікаря у разі появи ознак і симптомів порушення функції печінки, таких як швидкий розвиток астенії, що супроводжується жовтяницею, потемнінням сечі, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією. У таких випадках слід негайно провести дослідження функції печінки.

*Діарея, асоційована з *Clostridioides difficile* (CDAD), псевдомембранозний коліт*

Повідомлялося про випадки CDAD та псевдомембранозного коліту при застосуванні азитроміцину, їх тяжкість може варіювати від легкої діареї до коліту з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). CDAD та псевдомембранозний коліт слід враховувати у пацієнтів, у яких виникає діарея під час або після застосування азитроміцину.

Слід розглянути припинення терапії азитроміцином, застосування підтримувальних заходів, а також призначення специфічного лікування щодо *Clostridioides difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Інфекції, що передаються статевим шляхом

Neisseria gonorrhoeae з високою ймовірністю є резистентною до макролідів, включаючи азалід азитроміцин (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому азитроміцин не рекомендується для лікування неускладненої гонореї та запальних захворювань органів малого таза, якщо лабораторні результати не підтвердили чутливість збудника до азитроміцину.

За відсутності лікування або при неадекватному лікуванні цей стан може призвести до пізніх ускладнень, таких як безпліддя та позаматкова вагітність.

Крім того, якщо розглядається застосування азитроміцину у вигляді одноразової дози для лікування уретриту та цервіциту, спричинених *Neisseria gonorrhoeae* або *C. trachomatis* (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), слід виключити супутню уrogenітальну інфекцію, спричинену *Mycoplasma genitalium*, у зв'язку з високим ризиком розвитку резистентності у цього збудника.

Також слід виключити супутню інфекцію, спричинену *Treponema pallidum*, оскільки симптоми інкубаційного сифілісу можуть бути замасковані, що призведе до затримки діагностики.

Для всіх пацієнтів з уrogenітальними інфекціями, що передаються статевим шляхом, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію та провести мікробіологічні контрольні дослідження.

Міастенія гравіс

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

Нечутливі мікроорганізми

Застосування азитроміцину може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів. У разі розвитку суперінфекції може знадобитися припинення лікування або вжиття інших відповідних заходів.

Похідні ерготаміну

У пацієнтів, які отримують похідні ерготаміну, при одночасному застосуванні деяких макролідних антибіотиків відзначався розвиток ерготизму. Дані щодо можливості взаємодії між ерготаміном та азитроміцином відсутні. Однак, з огляду на теоретичну можливість розвитку ерготизму, азитроміцин і похідні ерготаміну не слід застосовувати одночасно.

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

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 виявлено доказів тератогенних ефектів. Однак адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок немає. Існує значний обсяг даних з обсерваційних досліджень щодо впливу азитроміцину під час вагітності (понад 7000 вагітностей із впливом азитроміцину). Більшість цих досліджень не свідчать про підвищення ризику несприятливих впливів на плід, таких як великі вроджені вади розвитку або серцево-судинні вади. Епідеміологічні дані щодо ризику викидня після впливу азитроміцину на ранніх термінах вагітності є невизначеними. Епідеміологічні дані щодо ризику викидня після впливу азитроміцину на ранніх термінах вагітності є непереконаливими. Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність. Азитроміцин слід застосовувати під час вагітності лише за наявності клінічної необхідності.

Період годування груддю.

Азитроміцин значною мірою проникає у молоко людини. Серйозних побічних реакцій азитроміцину у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не спостерігалось, однак можливі такі ефекти, як діарея, грибкові інфекції слизових оболонок, а також реакції гіперчутливості у новонароджених/немовлят навіть при субтерапевтичних дозах. Необхідно прийняти рішення щодо припинення грудного вигодовування або щодо припинення/відмови від терапії азитроміцином, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність.

У дослідженнях фертильності, проведених на щурах, після застосування азитроміцину відзначалося зниження частоти настання вагітності. Релевантність цих даних щодо людини невідома.

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

Лікарський засіб Зоксі чинить помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Запаморочення, сонливість і судороги були зареєстровані у деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, а в окремих пацієнтів спостерігалися порушення зору та/або слуху. Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Препарат Зоксі слід приймати у визначеній дозі 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Таблетки потрібно ковтати або можна розділити для полегшення ковтання та приймати як одноразову добову дозу, не розжовуючи, запиваючи половиною склянки води.

Прийом безпосередньо перед їжею може покращити переносимість препарату шлунково-кишковим трактом.

Якщо з моменту пропущеної дози минуло 12 годин або менше, пацієнту слід поради́ти прийняти її якнайшвидше, а потім прийняти наступну дозу у звичайний запланований час. Якщо з часу, коли дозу зазвичай приймають, минуло більше ніж 12 годин, пацієнту слід поради́ти зачекати до наступного запланованого прийому.

Дорослі та підлітки 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 хронічного простатиту, спричиненого *C. trachomatis*, курсова доза становить 4500 мг: по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 послідовних днів щотижня протягом 3 тижнів.

При лікуванні мігруючої еритеми (початкова стадія хвороби Лайма) курсова доза зазвичай становить 5500 мг та призначається за такою схемою: 1000 мг у 1-й день, далі по 500 мг 1 раз на добу з 2-го по 10-й день лікування.

Пацієнтам з алергією на цефалоспори́ни або пеніцилі́ни повинна бути призначена альтернативна схема лікування.

Пацієнти літнього віку

У людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування. Оскільки у пацієнтів літнього віку більш імовірний розвиток проаритмічних станів, рекомендується особлива обережність у зв'язку з ризиком розвитку серцевих аритмій та *torsade de pointes*.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Корекція дози не потрібна пацієнтам зі ШКФ ≥ 10 мл/хв. Пацієнтам зі ШКФ < 10 мл/хв азитроміцин слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Корекція дози не потрібна пацієнтам із легким (клас А за Чайлд – П'ю) або помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлд – П'ю). Дані щодо пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд – П'ю) відсутні, тому азитроміцин слід з обережністю застосовувати цим пацієнтам.

Діти.

Існують інші лікарські форми, які можуть бути більш придатними для лікування пацієнтів, які не можуть ковтати таблетки/капсули, а також педіатричних пацієнтів з масою тіла менше 45 кг.

Передозування.

Симптоми

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні доз, вищих за рекомендовані, були подібними до тих, що відзначаються при застосуванні звичайних доз (див. розділ «Побічні реакції»). Типові симптоми передозування азитроміцином включають шлунково-кишкові симптоми, тобто блювання, діарею, абдомінальний біль та нудоту.

Лікування

У разі передозування показане проведення загального симптоматичного лікування та підтримка життєво важливих функцій, а також, за необхідності, застосування активованого вугілля або промивання шлунка.

Дані щодо впливу діалізу на виведення азитроміцину відсутні. Однак, з огляду на механізм виведення азитроміцину, малоімовірно, що діаліз призведе до значного виведення активної речовини.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки

Найчастіше під час застосування лікарського засобу спостерігалися такі побічні реакції: діарея, головний біль, блювання, біль у животі, нудота та аномальні показники лабораторних

аналізів. Інші важливі побічні реакції включають анафілактичні реакції, *torsade de pointes*, аритмію, включаючи шлуночкову тахікардію, псевдомембранозний коліт та печінкову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи синдром Стівенса – Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN), лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), були зареєстровані у зв'язку з лікуванням азитроміцином (див. розділ «Особливості застосування»).

Наведені нижче побічні реакції визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до системно-органного класу та частоти. Групи за частотою проявів визначали за допомогою шкали: дуже часто ($\geq 1/10$); 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.

Побічні 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, риніт.

З боку системи крові і лімфатичної системи: часто – зниження кількості лімфоцитів, підвищення кількості еозинофілів, підвищення кількості базофілів, підвищення кількості моноцитів, підвищення кількості нейтрофілів; нечасто – лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, підвищення кількості тромбоцитів, зниження гематокриту; частота невідома – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

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

З боку обміну речовин: нечасто – зниження апетиту^{#2}.

З боку психіки: нечасто – нервозність, безсоння; рідко – ажитація; частота невідома – тривожність, делірій, галюцинації, агресія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення^{#2}, сонливість, парестезія^{#2}, дисгевзія^{#2}; частота невідома – непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс (див. розділ «Особливості застосування»), гіпестезія^{#3}.

З боку органів зору: нечасто – порушення зору^{#2}.

З боку органів слуху: нечасто – порушення слуху, вертиго; частота невідома – глухота^{#2}, гіпоакузія^{#3}, тинітус^{#3}.

З боку серця: нечасто – пальпітація (серцебиття); частота невідома – тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*) (див. розділ «Особливості застосування»), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію (див. розділ «Особливості застосування»), подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судин: нечасто – припливи; частота невідома – артеріальна гіпотензія.

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

З боку травного тракту: дуже часто – діарея, абдомінальний дискомфорт*; часто – блювання, абдомінальний біль^{#1}, нудота^{#1}; нечасто – гастрит, запор, диспепсія, дисфагія, здуття живота, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини, метеоризм^{#1}; частота невідома – панкреатит, псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), зміна кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – гепатит*, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові; рідко – порушення функції печінки, холестатична жовтяниця; частота невідома – печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»), фульмінантний гепатит, некроз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання^{#2}, свербіж^{#2}, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз; рідко – реакції фоточутливості^{#3}, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), реакція на лікарські засоби у вигляді еозинofilії та системних проявів (DRESS); частота невідома – синдром Стівенса – Джонсона^{#3}, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема.

З боку скелетно-м'язової системи: нечасто – остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у ший; частота невідома – артралгія^{#2}.

З боку сечовидільної системи: нечасто – дизурія, біль у нирках, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в крові; частота невідома – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

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

Загальні порушення та місцеві реакції: нечасто – втомлюваність^{#2}, біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, набряк обличчя, пірексія, біль, периферичний набряк.

Зміни лабораторних показників: часто – знижений рівень бікарбонату крові; нечасто – порушення рівня калію в крові, підвищення рівня хлоридів у крові, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня бікарбонату в крові, порушення рівня натрію в крові.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: нечасто – ускладнення після процедури.

* Ці побічні реакції спостерігалися лише під час застосування азитроміцину для профілактики та/або лікування *Mycobacterium Avium Complex* (MAC).

^{#1} При MAC частота цих побічних реакцій спостерігалася дуже часто (> 1/10).

^{#2} При MAC частота цих побічних реакцій спостерігалася часто (> 1/100 до < 1/10).

^{#3} При MAC частота цих побічних реакцій спостерігалася нечасто (> 1/1 000 до < 1/100).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

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

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/Evertogen Life Sciences Limited.