

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗИТРОМІЦИН
(AZITHROMYCIN)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин (azithromycin);

1 флакон містить азитроміцину дигідрат, еквівалентно азитроміцину 500 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок або маса білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії азитроміцину пов'язаний із пригніченням синтезу бактеріального білка шляхом зв'язування з 50-S-субодиницею рибосоми та пригніченням транслокації пептидів.

Співвідношення фармакокінетики та фармакодинаміки

Ефективність залежить головним чином від співвідношення між AUC (площею під кривою) та MIC (мінімальною інгібуючою концентрацією) збудника.

Механізми резистентності

Резистентність до азитроміцину може ґрунтуватися на таких механізмах:

- Ефлюкс. Резистентність може бути спричинена збільшенням кількості ефлюксних насосів у цитоплазматичній мембрані. Йдеться лише про 14- та 15-членні макроліди (так званий M-фенотип).

- Зміна структури мішені. Спорідненість до місць зв'язування рибосом знижується шляхом метилювання 23S рРНК, що викликає стійкість до макролідів (M), лінкозамідів (L) та стрептограмінів В-групи (SB) (так званий MLSB-фенотип). Метилази, які забезпечують стійкість, кодуються генами *erm*. Спорідненість до місць зв'язування рибосом також знижується мутаціями в структурі мішені 23S рРНК або мутаціями у білках великої субодиниці рибосом.

- Ферментативна інактивація макролідів являє собою лише незначний клінічний інтерес.

Для М-фенотипу спостерігається повна перехресна резистентність між азитроміцином, кларитроміцином, еритроміцином та рокситроміцином. MLSB-фенотип демонструє додаткову перехресну резистентність з кліндаміцином та стрептограміном В. 16-членний макролід спіраміцин демонструє часткову перехресну резистентність.

Через низьку проникність зовнішньої мембрани більшість грамнегативних видів мають природжену резистентність до макролідів.

Критерії інтерпретації тестування чутливості

Критерії інтерпретації МІК (мінімальна інгібуєча концентрація) для тестування чутливості, встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) для азитроміцину, наведені за посиланням: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Поширеність набутої резистентності

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність застосування препарату принаймні для лікування деяких типів інфекцій є сумнівною, слід звернутися за порадою до експерта. У разі тяжких інфекцій або терапевтичної неефективності слід проводити мікробіологічну діагностику з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до азитроміцину.

Таблиця 1. Поширеність набутої резистентності

Зазвичай чутливі види
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Інші мікроорганізми
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Види, для яких набута резистентність може бути проблемою
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Природжено стійкі організми
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Анаеробні мікроорганізми
<i>Bacteroides spp.</i>

[°] На момент публікації таблиць оновлені дані були відсутні. Першоджерела, стандартна наукова література та терапевтичні рекомендації припускають чутливість.

⁺ Штами *Streptococcus pneumoniae*, чутливі до пеніциліну, мають більшу ймовірність бути чутливими до азитроміцину, ніж штами *Streptococcus pneumoniae*, стійкі до пеніциліну.

Фармакокінетика.

У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які щоденно отримували внутрішньовенні інфузії 500 мг азитроміцину протягом 1 години в концентрації 2 мг/мл, середня максимальна концентрація ($C_{\max}$) $\pm$ стандартне відхилення (СВ) становила $3,63 \pm 1,6$ мкг/мл, тоді як найнижча концентрація (24 години) становила $0,2 \pm 0,15$ мкг/мл, а площа під кривою «концентрація-час» (AUC) була $9,6 \pm 4,8$ мкг-год/мл.

У здорових добровольців, які отримували внутрішньовенну інфузію 500 мг азитроміцину протягом 3 годин у концентрації 1 мг/мл, середня $C_{\max} \pm$ СВ, найнижча концентрація (24 години) і AUC становили $1,14 \pm 0,14$ мкг/мл, $0,18 \pm 0,02$ мкг/мл і $8,03$ мкг-год/мл відповідно.

Порівняння фармакокінетичних параметрів плазми після першої та п'ятої доби застосування азитроміцину у дозі 500 мг внутрішньовенно здоровим добровольцям майже не показало змін $C_{\max}$, але спостерігалось збільшення AUC_{0-24} на 40–61%, що відображає збільшення рівня C_{trough} (C_{24}) у 2,2–3 рази.

Розподіл

Азитроміцин широко та швидко розподіляється з плазми в позасудинний простір, включаючи такі тканини і органи, як мигдалики, легені та жіночі статеві органи, а також у внутрішньоклітинний простір, зокрема, в поліморфноядерні лейкоцити, макрофаги та моноцити. Фармакокінетичні дослідження показали значно вищі концентрації азитроміцину в певних тканинах (до 50 разів перевищують максимальну плазмову концентрацію). Це вказує на значне зв'язування азитроміцину з цими тканинами зі стаціонарним об'ємом розподілу від 23 до 31 л/кг. Фаза перерозподілу з внутрішньоклітинного до позаклітинного простору до плазми може призвести до тривалого утримання низьких концентрацій після припинення лікування.

Азитроміцин демонструє низький рівень зв'язування з білками плазми, головним чином з альфа-1-кислим глікопротеїном, і цей рівень зменшується зі збільшенням концентрації антибіотика: 50 %, 23 % та 7 % зв'язування з білками при концентраціях 0,05, 0,1 та 1 мг/л відповідно.

Біотрансформація

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

Немає жодних доказів клінічно значущої індукції або інгібування печінкового цитохрому CYP 3A4 шляхом утворення комплексу цитохром-метаболіт. Також не було виявлено автоіндукованого метаболізму азитроміцину цим шляхом.

Виведення

Азитроміцин виводиться в основному (активно) через жовчовивідні шляхи, переважно у незміненому вигляді, а також у вигляді метаболітів, які не мають антибактеріальної активності. Виведення з сечею є другорядним шляхом виведення: менше 6 % пероральної дози та близько 20 % препарату, що потрапляє в системний кровотік, виводяться з сечею. Понад 50 % препарату виводиться з калом та 12 % – з сечею у незміненому вигляді.

Після прийому одноразової дози 500 мг азитроміцину плазмовий кліренс оцінювався у 630 мл/хв з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 68 годин. Нирковий кліренс зазвичай становить від 100 до 189 мл/хв, що значно менше, ніж плазмовий кліренс, як і очікувалося, через відносно незначний внесок ниркового шляху у виведення препарату.

Лінійність / нелінійність

Після перорального застосування препарату з негайним вивільненням пропорційність дозі показників AUC_{0-24} та $C_{\max}$ була продемонстрована в діапазоні від 250 мг до 1000 мг.

Особливі групи населення

Пацієнти з нирковою недостатністю

Фармакокінетику азитроміцину досліджували у 43 дорослих (віком від 21 до 85 років) після перорального застосування разової дози 1,0 г азитроміцину (4 капсули по 250 мг) пацієнтам із ШКФ > 80 мл/хв (n = 12), пацієнтам із ШКФ від 10 до 80 мл/хв (n = 12) та пацієнтам із ШКФ < 10 мл/хв (n = 19).

Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів із ШКФ від 10 до 80 мл/хв не змінилася (середні значення $C_{\max}$ та AUC_{0-120} збільшилися на 5,1 % та 4,2 % відповідно порівняно з пацієнтами із ШКФ > 80 мл/хв). Середні значення $C_{\max}$ та AUC_{0-120} збільшилися на 61 % та 35 % відповідно у пацієнтів із ШКФ < 10 мл порівняно з пацієнтами із ШКФ > 80 мл/хв.

Дані щодо пацієнтів, які перебувають на діалізі, відсутні, але з огляду на механізм виведення азитроміцину діаліз навряд чи призведе до значного виведення активної речовини.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетику азитроміцину досліджували у 22 дорослих після перорального застосування разової дози 500 мг азитроміцину (2 капсули по 250 мг) особам з нормальною функцією печінки (n = 6), з порушеннями функції печінки класу А за класифікацією Чайлда – П'ю (n = 10) та з

порушеннями функції печінки класу В за класифікацією Чайлда – П'ю ($n = 6$). Фармакокінетика азитроміцину у осіб з порушеннями функції печінки класу А та В за класифікацією Чайлда – П'ю була відповідно на 3 % та 19 % нижчою за показником AUC_{0-inf} та на 34 % та 72 % вищою за показником C_{max} порівняно з особами з нормальною функцією печінки.

Пацієнти літнього віку

У добровольців літнього віку (> 65 років), які приймали азитроміцин у дозі 500 мг (2 капсули по 250 мг) у 1-й день, а потім по 250 мг з 2-го по 5-й день натще, AUC_{0-24} у 1-й та на 5-й день становила 3,0 та 2,7 мкг•год/мл відповідно. На 5-й день спостерігалися значення AUC_{0-24} , які були на 29 % вищі, C_{max} – на 8 % вищі та T_{max} – на 37,5 % вищі, ніж у молодших добровольців (< 40 років). Оскільки ці відмінності не вважаються клінічно значущими, корекція дози для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок та печінки не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Азитроміцин показаний для лікування таких інфекцій у дорослих (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»):

- негоспітальна пневмонія;
- запальні захворювання органів малого таза, завжди у комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад метронідазолом).

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хоча азитроміцин є слабким інгібітором CYP450 і не взаємодіє суттєво з субстратами CYP450, пригнічення 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). Супутнє застосування азитроміцину з субстратами Р-рр, такими як дигоксин та колхіцин, може збільшити їхню експозицію. У разі застосування препаратів з вузьким терапевтичним індексом рекомендується обережність, клінічний та/або терапевтичний моніторинг та корекція дози за потреби. У цьому контексті слід враховувати відносно довгий період напіввиведення азитроміцину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

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

Інформація про лікарські взаємодії азитроміцину з потенційними супутніми лікарськими засобами наведена в таблиці 2. Описані лікарські взаємодії базуються на клінічних дослідженнях лікарської взаємодії, проведених з азитроміцином, або, як зазначено, є потенційними лікарськими взаємодіями з азитроміцином.

Таблиця 2. Клінічно значущі лікарські взаємодії між азитроміцином та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб (терапевтична сфера)	Взаємодія Вплив на експозицію	Механізм	Рекомендації щодо одночасного застосування
Аторвастатин	Азитроміцин: НВ	Аторвастатин є	Слід бути обережним,

(інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) Азитроміцин 500 мг перорально один раз на день протягом 3 днів. Аторвастатин 10 мг перорально один раз на день.	Аторвастатин: ↔ AUC ↔ C _{max}	субстратом CYP3A4 та P-гр.	оскільки у постмаркетинговий період повідомлялося про випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які одночасно отримували азитроміцин зі статинами.
Циклоспорин (імунодепресант) Азитроміцин 500 мг перорально один раз на день протягом 3 днів. Циклоспорин 10 мг/кг перорально одноразова доза.	Азитроміцин: НВ Циклоспорин: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Циклоспорин є субстратом CYP3A4 та P-гр з вузьким терапевтичним індексом та/або конкуренцією за виведення з жовчю.	Клінічний моніторинг та терапевтичний моніторинг препарату у разі необхідності слід проводити під час та після лікування азитроміцином. За потреби дозу циклоспорину слід коригувати.
Колхіцин (подагра)	Азитроміцин: НВ Колхіцин: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Колхіцин є субстратом P-3 глікопротеїну з вузьким терапевтичним індексом.	Клінічний моніторинг необхідний під час та після лікування азитроміцином.
Дабігатран (пероральний антикоагулянт)	НВ Очікується: ↑ Дабігатран	Дабігатран є субстратом P-3 глікопротеїну з вузьким терапевтичним індексом.	Слід бути обережним, оскільки дані післяреєстраційного періоду свідчать про підвищений ризик кровотеч у пацієнтів, які отримують азитроміцин одночасно з дабігатраном.
Дигоксин (серцевий глікозид)	НВ Очікується: ↑ Дигоксин	Дигоксин є субстратом P-3 глікопротеїну з вузьким терапевтичним індексом.	Клінічний моніторинг, а можливо, і контроль рівня дигоксину необхідний під час та після лікування азитроміцином.
Варфарин (пероральний антикоагулянт) Азитроміцин 500 мг перорально один раз на день протягом 1 дня, а потім 250 мг перорально один раз на день протягом 4 днів.	Азитроміцин: НВ Варфарин: НВ Відсутність змін протромбінового часу в клінічному дослідженні взаємодії лікарських засобів, але є	Дані відсутні	Під час та після лікування азитроміцином слід розглянути частіший моніторинг протромбінового часу.

Варфарин 15 мг перорально одноразова доза.	постмаркетингове повідомлення про ефект посилення антикоагулянтної дії пероральних антикоагулянтів кумаринового типу при одночасному застосуванні з азитроміцином.		
Примітка: статистично значущі зміни більш ніж на 10 % позначені як «↑» або «↓», відсутність змін як «↔», не визначено як «НВ».			

У клінічних дослідженнях, в яких оцінювали потенційні медикаментозні взаємодії азитроміцину з карбамазепіном, цетиризином, ефавіренцом, флуконазолом, метилпреднізолоном, мідазоламом, рифабутином, силденафілом, теофіліном, триазоломом, триметопримом / сульфаметоксазолом та зидовудином, не спостерігалось клінічно значущих змін експозиції азитроміцину або супутніх лікарських засобів.

Особливості застосування.

Потенціал розвитку резистентності

Азитроміцин може сприяти розвитку резистентності через пов'язані з ним тривалі та знижені рівні в плазмі та тканинах після завершення лікування (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування азитроміцином слід розпочинати лише після ретельної оцінки користі та ризиків, враховуючи місцеву поширеність резистентності, та коли основні схеми лікування не показані.

Тяжкі реакції з боку шкіри та алергічні реакції

Як і у разі застосування еритроміцину та інших макролідних антибіотиків, повідомляли про поодинокі серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), тяжкі дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (може становити загрозу для життя або мати летальні наслідки), синдром Стівенса – Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), а також медикаментозне висипання з еозинофілією і системними симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми побічних реакцій з боку шкіри, а також ретельно спостерігати за шкірними реакціями у разі їх появи.

У деяких випадках симптоми цих реакцій виникали повторно при застосуванні азитроміцину і потребували більш тривалого спостереження або лікування.

У разі виникнення алергічної реакції препарат слід відмінити та розпочати відповідне лікування. Лікарі повинні знати, що алергічні симптоми можуть повторитися, якщо припинити симптоматичне лікування.

Подовження інтервалу QT

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалися при лікуванні макролідами, включаючи азитроміцин (див. розділ «Побічні реакції»). Спонтанно повідомлялося про випадки *torsades de pointes* під час постмаркетингового спостереження у пацієнтів, які отримували азитроміцин.

Таким чином, оскільки наступні нижче наведені клінічні ситуації можуть призвести до підвищеного ризику шлуночкових аритмій (включаючи *torsade de pointes*), внаслідок чого можлива зупинка серця, азитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із хронічними проаритмічними станами (особливо жінкам та пацієнтам літнього віку), таким як:

- пацієнти з вродженим або документально підтвердженим подовженням інтервалу QT;
- пацієнти, які приймають препарати, що подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- пацієнти з електролітними порушеннями, особливо у разі гіпокаліємії та гіпомagneмії;

- пацієнти з клінічно значущою брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю;
- пацієнти літнього віку, оскільки вони можуть бути більш сприйнятливими до медикаментозного впливу на інтервал QT.

Гепатотоксичність

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід з обережністю застосовувати азитроміцин пацієнтам із захворюванням печінки. При застосуванні азитроміцину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що потенційно може призвести до небезпечної для життя печінкової недостатності.

Повідомлялося про гепатит, холестатичну жовтяницю, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з яких призводили до смерті (див. розділ «Особливості застосування»). Деякі пацієнти могли мати захворювання печінки в анамнезі або приймати інші гепатотоксичні лікарські засоби. Пацієнтам слід порадити припинити прийом азитроміцину та звернутися до лікаря при появі ознак та симптомів порушення функції печінки, таких як швидко наростаюча астения, пов'язана з жовтяницею, темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія. У таких випадках слід негайно провести дослідження функції печінки.

Діарея, пов'язана з Clostridioides difficile (CDAD), псевдомембранозний коліт

При прийомі азитроміцину повідомляли про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD) та псевдомембранозний коліт, серйозність яких варіювала від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, що розвинулася під час або після застосування азитроміцину.

Слід розглянути припинення терапії азитроміцином та застосування підтримуючих заходів разом із призначенням специфічного лікування *C. difficile*. Не слід застосовувати лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

Інфекції, що передаються статевим шляхом

Neisseria gonorrhoeae, ймовірно, є стійкою до макролідів, включаючи азалід азитроміцин (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому азитроміцин не рекомендується застосовувати для лікування неускладненої гонореї та запальних захворювань органів малого таза, якщо лабораторні результати не підтвердять чутливості збудника до азитроміцину. Якщо не лікувати цей стан або лікувати його не оптимально, він може призвести до пізніх ускладнень, таких як безпліддя та позаматкова вагітність.

Крім того, слід виключити супутню інфекцію, спричинену *Treponema pallidum*, оскільки симптоми інкубаційного сифілісу можуть бути замасковані, що затримує постановку діагнозу.

Усім пацієнтам із урогенітальними інфекціями, що передаються статевим шляхом, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію та провести мікробіологічні дослідження.

Міастенія гравіс

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

Нечутливі мікроорганізми

Застосування азитроміцину може призвести до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекції може бути необхідним переривання лікування або вжиття інших відповідних заходів.

Похідні ріжків

У пацієнтів, які отримують похідні ріжків, супутнє застосування деяких макролідних антибіотиків може спричинити ерготизм. Даних щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином немає. Однак через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин та похідні ріжків не слід застосовувати одночасно.

Натрій.

1 флакон містить приблизно 170 мг натрію. Це слід брати до уваги, призначаючи препарат пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження впливу азитроміцину на репродуктивні функції тварин проводилися із застосуванням доз, аж до помірно токсичних для матері. У цих дослідженнях не було виявлено жодних доказів тератогенного ефекту. Однак адекватних та добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося.

Існує велика кількість даних обсерваційних досліджень щодо впливу азитроміцину під час вагітності (понад 7000 вагітностей, під час яких матері приймали азитроміцин). Більшість цих досліджень не вказують на підвищений ризик побічних ефектів для плода, таких як серйозні вроджені вади розвитку або серцево-судинні вади розвитку.

Епідеміологічні дані, пов'язані з ризиком викидня після застосування азитроміцину на ранніх термінах вагітності, є непереконаливими. Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність.

Азитроміцин слід застосовувати під час вагітності лише за клінічної необхідності.

Годування груддю

Азитроміцин значною мірою екскретується з грудним молоком. Серйозних побічних ефектів азитроміцину у дітей, яких годують груддю, не спостерігалось, тоді як такі ефекти, як діарея, грибові інфекції слизових оболонок, а також гіперчутливість, можуть виникати у новонароджених / немовлят, яких годують груддю, навіть при застосуванні субтерапевтичних доз. Рішення про припинення годування груддю чи припинення / утримання від терапії азитроміцином слід ухвалювати, враховуючи користь годування груддю для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність

У дослідженнях фертильності, проведених на щурах, спостерігалось зниження показника настання вагітностей після застосування азитроміцину. Значення цього факту для людини невідоме.

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

Азитроміцин має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Деякі пацієнти, які приймали азитроміцин, повідомляли про запаморочення, сонливість та судоми, а у деяких пацієнтів спостерігалися порушення зору та/або слуху. Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Азитроміцин слід приймати один раз на день. Рекомендації щодо дозування для дорослих пацієнтів наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Рекомендації щодо дозування внутрішньовенного азитроміцину

Показання	Режим дозування азитроміцину
Негоспітальна пневмонія	500 мг один раз на день протягом щонайменше 2 днів, потім перорально по 500 мг щодня для завершення загального курсу лікування тривалістю 7–10 днів
Запальні захворювання органів малого таза в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад метронідазолом)	500 мг один раз на день протягом 1–2 днів, потім перорально по 250 мг один раз на день для завершення 7-денного курсу лікування
Слід враховувати схеми лікування, дози та тривалість лікування, зазначені в оновлених рекомендаціях щодо лікування для кожного показання. Час переходу на пероральну терапію слід визначати на розсуд лікаря та відповідно до клінічної відповіді.	

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 10 мл/хв корекція дози не потрібна. Пацієнтам із ШКФ < 10 мл/хв азитроміцин слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам з легкою (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) або помірною печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) відсутні. Тому азитроміцин слід застосовувати з обережністю цим пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Оскільки особи літнього віку більш схильні до розвитку проаритмічних станів, рекомендується особлива обережність через ризик розвитку серцевої аритмії та *torsade de pointes* (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування лікарського засобу Азитроміцин з метою лікування негоспітальної пневмонії у дітей не встановлені.

Лікарський засіб Азитроміцин для лікування запальних захворювань органів малого таза у дітей віком до 12 років не застосовується. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу для дівчаток-підлітків не встановлені.

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного застосування після відновлення та розведення.

Рекомендований шлях введення – лише внутрішньовенна інфузія. Азитроміцин не можна застосовувати болюсно або внутрішньом'язово. Концентрація розчину та швидкість інфузії повинні становити або 1 мг/мл протягом 3 годин, або 2 мг/мл протягом 1 години. Дозу 500 мг азитроміцину слід вводити протягом щонайменше 1 години.

Приготування інфузійного розчину

Відновлення

Азитроміцин, порошок для розчину для інфузій по 500 мг у флаконі призначений лише для одноразового застосування. Первинний розчин азитроміцину готують шляхом введення за допомогою шприца 4,8 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон з ліофілізатом для отримання 5 мл концентрату азитроміцину. Струсити флакон до повного розчинення порошку. 1 мл відновленого концентрату для інфузійного розчину містить 100 мг азитроміцину. Відновлений розчин препарату демонструє хімічну та фізичну стабільність протягом 24 год при зберіганні при температурі не більше 30 °С. Отриманий розчин повинен бути прозорим та безбарвним.

Перед застосуванням відновлений розчин має бути розведений.

Розведення

Для отримання кінцевого розчину для інфузії з концентрацією 1 мг/мл слід розвести 5 мл відновленого розчину (концентрату для інфузій) сумісним розчином для інфузій (зі списку нижче) до об'єму 500 мл.

Для отримання кінцевого розчину для інфузії з концентрацією 2 мг/мл слід розвести 5 мл відновленого розчину (концентрату для інфузій) сумісним розчином для інфузій (зі списку нижче) до об'єму 250 мл.

Сумісні розчинники:

0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій

0,45 % розчин натрію хлориду

5 % розчин глюкози в воді для ін'єкцій

розчин Рінгера

5 % розчин глюкози в 0,45 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій з 20 mEq калію хлориду

5 % розчин глюкози в розчині Рінгера для ін'єкцій

5 % розчин глюкози в 0,3 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій

5 % розчин глюкози в 0,45 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій

Таблиця 4.

Концентрація кінцевого розчину для інфузій (мг/мл)	Кількість розчинника	Час інфузії
1 мг/мл	500 мл	3 год
2 мг/мл	250 мл	1 год

До введення відновлений і розведений розчини необхідно візуально перевірити на наявність часток. Можна використовувати лише прозорі розчини без часток. Якщо розчин містить частки, його необхідно викинути. Невикористаний препарат необхідно утилізувати.

Фізико-хімічна стабільність відновленого і розведеного розчину препарату зберігається протягом 24 годин при температурі 30 °С або протягом 7 днів при температурі від 2 °С до 8 °С.

Діти.

Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування азитроміцину для лікування інфекцій у дітей віком до 18 років не встановлені. У контрольованих клінічних дослідженнях азитроміцин застосовували пацієнтам дитячого віку (віком від 6 місяців до 16 років) тільки перорально.

Передозування.

Симптоми

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні доз, вищих за рекомендовані, були подібними до тих, що спостерігаються при застосуванні звичайних доз (див. розділ «Побічні реакції»). Типові прояви передозування азитроміцину включають шлунково-кишкові симптоми, зокрема блювання, діарею, біль у животі та нудоту.

Лікування

У разі передозування показано загальне симптоматичне лікування та підтримка життєво важливих функцій. Дані про вплив діалізу на виведення азитроміцину відсутні. Однак, з огляду на механізм виведення азитроміцину, малоймовірно, що діаліз призведе до значного виведення активної речовини.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося під час лікування азитроміцином, включають діарею, головний біль, блювання, біль у животі, нудоту та відхилення від норми показників в лабораторних тестах. Інші важливі побічні реакції охоплюють анафілактичні реакції, *torsade de pointes*, аритмію, включаючи шлуночкову тахікардію, псевдомембранозний коліт та печінкову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»). У зв'язку з лікуванням азитроміцином повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (див. розділ «Особливості застосування»).

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, виявлені під час клінічних випробувань та післямаркетингового спостереження, перелічені нижче за класами систем органів та частотою.

Частота виникнення побічних реакцій визначена як дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5. Табличний перелік побічних реакцій

Класи систем органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Рідкісні	Дуже рідкісні
Інфекції та інвазії			Кандидозна інфекція Пневмонія		

			Грибова інфекція Бактеріальна інфекція Вагінальна інфекція Фарингіт Гастроентерит Риніт Кандидоз ротової порожнини		
Розлади з боку крові та лімфатичної системи		Зниження кількості лімфоцитів Збільшення кількості еозинофілів Збільшення кількості базофілів Збільшення кількості моноцитів Збільшення кількості нейтрофілів	Лейкопенія Нейтропенія Еозинофілія Збільшення кількості тромбоцитів Зниження гематокриту		Тромбоцитопе нія Гемолітична анемія
Розлади з боку імунної системи			Ангіоневротичн ий набряк Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)		Анафілактична реакція
Розлади з боку обміну речовин та харчування			Знижений апетит		
Розлади з боку психіки			Нервозність Безсоння	Збудження	Тривога Делірій Галюцинації Агресія
Розлади з боку нервової системи		Головний біль	Запаморочення Дисгевзія Парестезія Сонливість		Міастенія гравіс (див. розділ «Особливості застосування») Судоми Аносмія Агевзія Гіпестезія Психомоторна гіперактивніст ь

					Паросмія Непритомність
Розлади з боку органів зору			Порушення зору		
Розлади з боку органів слуху та лабіринту			Розлади слуху Вертиго		Глухота Гіпоакузія Шум у вухах
Розлади з боку серця			Серцебиття		<i>Torsades de pointes</i> (див. розділ «Особливості застосування») Аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію (див. розділ «Особливості застосування») Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку судин			Припливи		Гіпотензія
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			Задишка Розлад дихання Носові кровотечі		
З боку органів травлення	Діарея Дискомфорт у животі	Блювання Біль у животі Нудота	Гастрит Закреп Диспепсія Дисфагія Здуття живота Сухість у роті Виразки у роті Гіперсекреція слини Відрижка Здуття живота		Панкреатит Псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування») Зміна кольору язика
З боку гепатобіліарної системи			Гепатит Підвищення рівня АСТ Підвищення рівня АЛТ Підвищення рівня білірубіну	Порушення функції печінки Холестатична жовтяниця	Печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування») Фульмінантний гепатит

			Підвищення рівня ЛФ		Некроз печінки
З боку шкіри та підшкірної клітковини			Висип Свербіж Кропив'янка Дерматит Сухість шкіри Гіпергідроз	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) Реакція фоточутливості	Токсичний епідермальний некроліз Синдром Стівенса – Джонсона Мультиформна еритема
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			Остеоартрит Міалгія Біль у спині Біль у шиї		Артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів			Дизурія Біль у нирках Підвищений рівень сечовини в крові Підвищений рівень креатиніну в крові		Гостре ураження нирок Тубулоінтерстиціальний нефрит
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Міжменструальна кровотеча Захворювання яєчок		
Загальні розлади та реакції у місці введення		Біль у місці ін'єкції Запалення у місці ін'єкції	Набряк Астенія Нездужання Втома Набряк обличчя Біль у грудях Пірексія Біль Периферичний набряк		
Вплив на результати досліджень		Знижений рівень бікарбонату крові	Порушення калію в крові Підвищений рівень хлоридів у крові		

			Підвищений рівень глюкози в крові Підвищений рівень бікарбонату в крові Порушення натрію в крові		
Травми, отруєння та процедурні ускладнення			Ускладнення після процедури		

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. 2 роки.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Детальні рекомендації щодо зберігання препарату

З мікробіологічної точки зору відновлений або відновлений і розведений розчин препарату слід використати негайно. Однак фізико-хімічна стабільність відновленого розчину препарату зберігається протягом 24 годин при температурі 30 °С, а відновленого і розведеного розчину препарату зберігається протягом 24 годин при температурі 30 °С або протягом 7 днів при температурі від 2 °С до 8 °С.

Несумісність.

Даний лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

Порошок у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття.

По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Хайнань Полі Фарм Ко., Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Гуйлін'ян Економік Девелопмент Еріа, Мейлань Дістрікт, Хайкоу, Хайнань 571127, Китай.

Дата останнього перегляду. 03.07.2026