

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Азитроміцин-Віста
(Azithromycin-Vista)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 флакон містить азитроміцину дигідрат еквівалентно азитроміцину 500 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. 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 в результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Механізм резистентності.

Резистентність до азитроміцину може бути спадковою або набутою. Повна перехресна резистентність до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів існує у *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептокока групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA).

Макроліди, які вводяться внутрішньовенно, активні щодо *Legionella pneumophila*. Макроліди застосовують для лікування інфекцій, спричинених *Campylobacter jejuni*. Азитроміцин призначений для лікування інфекцій, спричинених *S. typhi* і *Shigella spp.* Поширеність набутої резистентності виділених видів може бути різною залежно від місцевості і часу, 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 лікарського засобу при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

Спектр антимікробної дії азитроміцину.

| |
|---|
| <u>Зазвичай чутливі види</u> |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| <i>Staphylococcus aureus</i> метицилінчутливий |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> пеніцилінчутливий |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (група А) |
| Аеробні грамнегативні бактерії |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |

| |
|---|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Анаеробні бактерії |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Porphyriomonas spp.</i> |
| Інші мікроорганізми |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydia psittaci</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| <i>Mycoplasma hominis</i> |
| <u>Види, які можуть набувати резистентності</u> |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний |
| <u>Резистентні організми</u> |
| Аеробні грампозитивні бактерії |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| Стафілококи MRSA, MRSE* |
| Анаеробні бактерії |
| Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i> |

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

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Біодоступність після перорального прийому азитроміцину становить приблизно 37 %. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години після прийому лікарського засобу.

Розподіл.

Введений перорально азитроміцин добре розподіляється в організмі. У фармакокінетичних дослідженнях було продемонстровано, що концентрації азитроміцину в тканинах значно вищі (у 50 разів), ніж у плазмі, що вказує на міцний зв'язок азитроміцину з тканинами.

У дослідженнях на тваринах у фагоцитах виявлено високі концентрації азитроміцину. Також встановлено, що під час активного фагоцитозу з неактивних фагоцитів вивільняється азитроміцин у високих концентраціях. На тваринних моделях це призводить до того, що азитроміцин у високих концентраціях надходить до вогнища інфекції. Фармакокінетичні дослідження показали, що концентрації азитроміцину в тканинах-мішенях, таких як легені, мигдалини і простата, перевищують МК 90 (мінімальна інгібуюча концентрація) для можливих збудників після введення разової дози 500 мг азитроміцину. Високі концентрації азитроміцину виявлені в тканинах жіночих статевих органів через 96 годин після разового перорального прийому 500 мг.

Виведення.

Період напіввиведення з плазми крові подібний періоду напіввиведення з тканин і становить 2–4 дні. Приблизно 12 % внутрішньовенно введеної дози азитроміцину виводиться у незміненому вигляді із сечею протягом наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі виявлено 10 метаболітів, які утворилися шляхом N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону та розщеплення кон'югату кладінози. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Особливі літнього віку.

У добровольців літнього віку (вік > 65 років) спостерігалось незначне підвищення значень АUC через 5 днів лікування порівняно з молодими добровольцями (вік < 40 років). Таке збільшення не вважається клінічно значущим, тому корекція дози азитроміцину не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Після застосування разової дози 1 г фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю (ШКФ 10–80 мл/хв) не змінюється. Статистично значущі відмінності спостерігалися у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 10 мл/хв) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок: AUC_{0-120} 8,8 мкг × год/мл проти 11,7 мкг × год/мл, C_{max} 1,0 мкг/мл проти 1,6 мкг/мл і CLr 2,3 мл/хв/кг проти 0,2 мл/хв/кг.

Порушення функції печінки.

Немає даних про значні зміни фармакокінетики азитроміцину в сироватці крові пацієнтів із легкою (категорія А) та помірною (категорія В) дисфункцією печінки порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. У таких пацієнтів нирковий кліренс азитроміцину підвищений, імовірно, для збалансування зниженого печінкового кліренсу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, які потребують початкової інфузійної терапії, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- негоспітальна пневмонія;
- запальні захворювання органів малого таза.

Щоб зменшити ризик розвитку антибіотикорезистентності та підтримувати ефективність азитроміцину та інших антибактеріальних препаратів, слід застосовувати лікарський засіб Азитроміцин-Віста лише для лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного чи кетолідного антибіотика або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Холестатична жовтяниця/ печінкова дисфункція в анамнезі, пов'язана з попереднім застосуванням азитроміцину.
- Одночасне застосування з цизапридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід обережно призначати азитроміцин з іншими лікарськими засобами, 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 %. Пацієнтам не слід приймати азитроміцин та антацид одночасно. Застосування антациду перорально не впливає на розподіл азитроміцину, що застосовується внутрішньовенно.

Цетиризин. У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином по 20 мг у рівноважному стані не спостерігалось явищ фармакокінетичної взаємодії чи суттєвих змін інтервалу QT.

Диданозин. При одночасному застосуванні добових доз 1200 мг азитроміцину з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин та колхіцин. Повідомлялося, що одночасне застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, із субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин та колхіцин, призводить до підвищення рівнів субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Таким чином, якщо азитроміцин та субстрати Р-глікопротеїну, такі як дигоксин, застосовуються одночасно, можливе підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові. Необхідний клінічний контроль рівня дигоксину в сироватці крові під час лікування азитроміцином та після припинення його застосування.

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та 1200 мг або багаторазові дози 600 мг азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику або виділення із сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрацію фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована.

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

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P₄₅₀. Вважається, що лікарський засіб не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукції або інактивації печінкового цитохрому P₄₅₀ через цитохром-метаболітний комплекс.

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

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

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 антикоагулянтного ефекту одноразової дози 15 мг варфарину у здорових добровольців. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого контролю протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. Деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих ліків. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Ефавіренз. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавірензу щоденно протягом 7 днів не спричиняло жодної 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.

Індиавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індиавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

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

Мідазолам. У здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значимих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Необхідний ретельний моніторинг щодо виникнення побічних реакцій, таких як порушення функції печінки та порушення слуху.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрацію цих лікарських засобів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалась у пацієнтів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

Силденафіл. У здорових добровольців чоловічої статі не було виявлено доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і C_{\max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

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

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

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

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) упродовж 7 днів з азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не проявляло суттєвого впливу на максимальну концентрацію, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу.

Значення концентрацій азитроміцину у сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Цизаприд. Цизаприд метаболізується в печінці за допомогою ферменту CYP 3A4. Спільне введення цизаприду з макролідами може підвищити ризик розвитку серцевої аритмії (подовження інтервалу QT, *torsades de pointes*), оскільки макроліди інгібують фермент CYP 3A4.

Особливості застосування.

Гіперчутливість

Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію та дерматологічні реакції, такі як гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз у пацієнтів, які отримували терапію азитроміцином. Були повідомлення про летальні випадки. Також повідомлялося про випадки лікарських реакцій з еозинофілією та системними проявами. Незважаючи на проведенне початкове симптоматичне лікування проявів алергії на азитроміцин, зафіксовано, що невдовзі після припинення лікування цих проявів у деяких пацієнтів вони знов проявилися, навіть без подальшого впливу азитроміцину.

Такі пацієнти потребували тривалого спостереження та симптоматичного лікування. Зв'язок цих епізодів з періодом напіввиведення азитроміцину з тканин та подальшим тривалим впливом антигену дотепер невідомий.

При виникненні алергічної реакції прийом лікарського засобу слід припинити та розпочати симптоматичну терапію. Необхідно знати, що симптоми алергії можуть з'явитися знову 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, холестатичної жовтяниці, некрозу печінки при прийомі азитроміцину, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби. Необхідно проводити аналізи/проби функції печінки у разі розвитку симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією. У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Ріжки. У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків спричиняє швидкий розвиток ерготизму. Відсутні дані щодо можливої 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.

При прийомі майже всіх антибактеріальних лікарських засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про діарею, асоційовану з *Clostridium difficile* (CDAD), серйозність якої варіювалася від слабовираженої 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 спричиняють розвиток CDAD. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібне ретельне ведення історії хвороби, оскільки CDAD може виникати протягом двох місяців після прийому антибактеріальних лікарських засобів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось збільшення системної експозиції азитроміцину на 33 %.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння/мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігалися при лікуванні макролідними антибіотиками, включаючи азитроміцин. Оскільки стани, які супроводжуються підвищеним ризиком виникнення шлуночкових аритмій (включаючи тріпотіння/мерехтіння шлуночків), можуть призвести до зупинки серця, азитроміцин слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають фактори ризику виникнення аритмії (особливо жінки та пацієнти літнього віку), а саме:

- пацієнтам із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT, наявністю в анамнезі тріпотіння/мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*);
- пацієнтам, які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які подовжують інтервал QT, таких як антиаритмічні препарати класів IA (хінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цизаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти (такі як циталопрам та фторхінолони, наприклад моксифлоксацин і левофлоксацин);

- пацієнтам із порушенням електролітного обміну, особливо у разі гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- пацієнтам із клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції в ротоглотці. Стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину. Антимікробний лікарський засіб з анаеробною активністю необхідно приймати у комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

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

Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування азитроміцину оцінювалися лише в часових межах, описаних у клінічних дослідженнях, із застосуванням лікарського засобу пацієнтам із негоспітальною пневмонією і запаленням органів малого таза. Азитроміцин для ін'єкцій необхідно відновлювати і розводити згідно з інструкцією і застосовувати шляхом внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 60 хвилин. Не можна застосовувати лікарський засіб внутрішньовенно болюсно або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить приблизно 188 мг натрію (у вигляді гідроксиду) у кожному флаконі. Це слід брати до уваги, призначаючи лікарський засіб пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження за участю вагітних жінок. Під час досліджень репродуктивної токсичності на тваринах було виявлено здатність азитроміцину проникати через плацентарний бар'єр, проте тератогенних ефектів не спостерігалось. Безпека азитроміцину у разі застосування у період вагітності не підтверджена. Тому азитроміцин слід призначати у період вагітності лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко жінки, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводили. Тому застосування азитроміцину у період годування груддю можливе, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. У разі застосування лікарського засобу необхідно прийняти рішення про припинення/утримання від грудного вигодовування.

Фертильність.

Дослідження фертильності на щурах продемонстрували зниження показника вагітності після застосування азитроміцину. Релевантність цих даних для людини невідома.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Негоспітальна пневмонія. 500 мг внутрішньовенно 1 раз на добу щонайменше протягом 2 днів, далі терапію продовжують пероральним прийомом по 500 мг азитроміцину у вигляді одноразової добової дози протягом 7–10 днів. Перехід на пероральну терапію слід проводити за призначенням лікаря та відповідно до клінічної реакції.

Запальні захворювання органів малого таза. 500 мг внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 1–2 днів, далі терапію продовжують пероральним прийомом по 250 мг азитроміцину 1 раз на добу у вигляді одноразової добової дози протягом 7 днів. Перехід на пероральну терапію слід проводити за призначенням лікаря та відповідно до клінічної реакції.

Пацієнти літнього віку.

Призначення лікарського засобу пацієнтам літнього віку не потребує корекції дози. Оскільки пацієнти літнього віку можуть мати порушення електричної провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Пацієнтам із незначними порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10–80 мл/хв) можна застосовувати те ж саме дозування, що й пацієнтам із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Досліджень, пов'язаних із лікуванням таких пацієнтів азитроміцином, не проводили. *Спосіб застосування.*

Цей лікарський засіб слід застосовувати шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години в концентрації 1 мг/мл або протягом 1 години в концентрації 2 мг/мл. Слід уникати застосування вищих концентрацій, оскільки у всіх суб'єктів клінічних досліджень, які отримували інфузії препарату в концентрації вище 2 мг/мл, спостерігалася місцева реакція у місці інфузії.

Тривалість інфузії азитроміцину повинна становити не менше 60 хвилин.

Азитроміцин-Віста не можна застосовувати болюсно або внутрішньом'язово.

Приготування інфузійного розчину.

Етап 1.

Підготувати первинний концентрат для інфузійного розчину шляхом введення 4,8 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон із порошком лікарського засобу Азитроміцин-Віста. Струшувати флакон до повного розчинення порошку. 1 мл відновленого концентрату для інфузійного розчину містить 100 мг азитроміцину. Отриманий розчин повинен бути прозорим та безбарвним.

Етап 2.

Розвести отримані 5 мл концентрату для інфузій сумісним розчином для інфузій до отримання кінцевого розчину для інфузії, що містить азитроміцин у концентрації 1 мг/мл або 2 мг/мл (див. таблицю 1 нижче).

Таблиця 1

Підготовка кінцевого розчину для інфузій

| Концентрація кінцевого розчину для інфузій (мг/мл) | Кількість розчинника (мл) |
|--|---------------------------|
| 1 | 500 |
| 2 | 250 |

Концентрат для розчину для інфузій можна розводити за допомогою:

0,9 % розчину натрію хлориду;
0,45 % розчину натрію хлориду;
5 % водного розчину d-глюкози;
розчину Рінгера;
5 % розчину d-глюкози у 0,3 % розчині натрію хлориду;
5 % розчину d-глюкози у 0,45 % розчині натрію хлориду.

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 лікарський засіб або залишки слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування азитроміцину для лікування інфекцій у дітей не встановлені.

Передозування.

Симптоми. Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз лікарського засобу, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху.

Лікування. У разі передозування рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримувальних лікувальних заходів.

Побічні реакції.

При застосуванні азитроміцину внутрішньовенно або перорально в лікуванні негоспітальної пневмонії найчастішими зареєстрованими небажаними явищами були діарея/рідкі випорожнення, нудота, біль у шлунку, блювання. У разі внутрішньовенного введення азитроміцину повідомлялося про місцеве запалення/біль. Частота і тяжкість цих реакцій були подібними до тих, що спостерігалися при інфузії 500 мг азитроміцину протягом 1 години (2 мг/мл у вигляді 250 мл інфузії) або 3 годин (1 мг/мл у вигляді 500 мл інфузії).

У дорослих жінок при застосуванні азитроміцину внутрішньовенно або перорально для лікування запалення тазових органів найчастішими зареєстрованими небажаними явищами були діарея, нудота, вагініт, біль у шлунку, анорексія, висипання та свербіж. При одночасному застосуванні азитроміцину і метронідазолу у більшій частині жінок спостерігалися такі небажані явища, як нудота, біль у шлунку, блювання, подразнення у місці інфузії, стоматит, запаморочення або задишка.

У нижченаведеній таблиці зазначено побічні реакції, визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження, при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до систем органів та частоти. Небажані реакції, зареєстровані у період постмаркетингового спостереження, виділено *курсивом*. Групи за частотою визначалися за допомогою такої шкали: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою небажані явища представлено в порядку зменшення їхньої тяжкості.

Таблиця 2

Небажані реакції, які можуть бути пов'язані із застосуванням азитроміцину, визначені на основі даних, отриманих у процесі клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження.

| Система органів | Побічна реакція | Частота |
|----------------------------|---|---------|
| <i>Інфекції та інвазії</i> | Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, | Нечасто |

| | | |
|---|---|------------------|
| | фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт | |
| | Псевдомембранозний коліт | Частота невідома |
| З боку кровоносної і лімфатичної систем | Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія | Нечасто |
| | Тромбоцитопенія, гемолітична анемія | Частота невідома |
| З боку імунної системи | Ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості | Нечасто |
| | Анафілактична реакція | Частота невідома |
| З боку обміну речовин | Анорексія | Нечасто |
| З боку психіки | Нервозність, безсоння | Нечасто |
| | Ажитація | Рідко |
| | Агресивність, неспокій, делірій, галюцинації | Частота невідома |
| З боку нервової системи | Головний біль | Часто |
| | Запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія | Нечасто |
| | Непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія | Частота невідома |
| З боку органів зору | Зорові розлади | Часто |
| З боку органів слуху | Порушення слуху, вертиго | Нечасто |
| | Погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах | Частота невідома |
| З боку серця | Пальпітація | Нечасто |
| | Тріпотіння/мерехтіння шлуночків (<i>torsade de pointes</i>), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ | Частота невідома |
| З боку судин | Припливи | Нечасто |
| | Артеріальна гіпотензія | Частота невідома |
| З боку респіраторної системи | Диспное, носова кровотеча | Нечасто |
| З боку травного тракту | Діарея | Дуже часто |
| | Блювання, біль у животі, нудота | Часто |
| | Гастрит, запор, метеоризм, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини | Нечасто |
| | Панкреатит, зміна кольору язика, порушення смакового сприйняття, пілоростеноз | Частота невідома |
| З боку гепатобіліарної системи | Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця | Рідко |
| | Печінкова недостатність, (рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит | Частота невідома |

| | | |
|--|--|------------------|
| <i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i> | Висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз | Нечасто |
| | Фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. | Рідко |
| | Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами. | Частота невідома |
| <i>З боку скелетно-м'язової системи</i> | Остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї | Нечасто |
| | Артралгія | Частота невідома |
| <i>З боку сечовидільної системи</i> | Дизурія, біль у нирках | Нечасто |
| | Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит | Частота невідома |
| <i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i> | Маткова кровотеча, тестикулярні порушення | Нечасто |
| <i>Загальні порушення та місцеві реакції</i> | Біль у місці ін'єкції, запалення у місці ін'єкції | Часто |
| | Біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, підвищена втомлюваність, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк | Нечасто |
| <i>Лабораторні показники</i> | Знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів | Часто |
| | Підвищення рівня аспаратамінотрансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, відхилення рівня калію в крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію | Нечасто |
| | | Частота невідома |
| <i>Ураження та отруєння</i> | Ускладнення після процедури | Нечасто |

Інформація про небажані реакції, які можуть бути пов'язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*, базується на даних клінічних досліджень та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відрізняються за типом або за частотою від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодіючих лікарських форм та лікарських форм тривалої дії (див. табл. 3).

Таблиця 3

| Система органів | Небажана реакція | Частота |
|------------------------------|---|---------|
| <i>З боку обміну речовин</i> | Анорексія | Часто |
| <i>З боку психіки</i> | Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія | Часто |
| | Гіпестезія | Нечасто |
| <i>З боку органів зору</i> | Погіршення зору | Часто |

| | | |
|---------------------------------------|--|------------|
| З боку органів слуху | Глухота | Часто |
| | Погіршення слуху, дзвін у вухах | Нечасто |
| З боку серця | Пальпітація | Нечасто |
| З боку травного тракту | Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення | Дуже часто |
| З боку гепатобіліарної системи | Гепатит | Нечасто |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Висипання, свербіж | Часто |
| | Синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість | Нечасто |
| З боку скелетно-м'язової системи | Артралгія | Часто |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Підвищена втомлюваність | Часто |
| | Астенія, нездужання | Нечасто |

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик щодо застосування відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Відновлений розчин можна зберігати протягом 24 годин при температурі не вище 30 °С або 72 годин при температурі 2–8 °С.

Несумісність.

Застосовувати лише зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози» розчинники.

Упаковка.

По 500 мг у флаконі, 1 флакон у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АНФАРМ ХЕЛЛАС С.А / ANFARM HELLAS S.A

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

61-й км Національної Дороги Афіни-Ламія, Схіматарі Віотія 32009, Греція /
61st km Nat. Rd. Athens-Lamia, Schimatari Viotias 32009, Greece