

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

СУМАМЕД® (SUMAMED®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 флакон містить 500 мг азитроміцину (у вигляді азитроміцину цитрату), який утворює концентрат 100 мг /мл після відновлення. Концентрат необхідно розвести до 1 мг/мл або до 2 мг/мл;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- негоспітальна пневмонія;
- запалення тазових органів.

Протипоказання.

Азитроміцин протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Негоспітальна пневмонія: 500 мг внутрішньовенно 1 раз на день щонайменше протягом 2 днів, в подальшому терапія продовжується перорально по 500 мг азитроміцину у вигляді одноразової добової дози. Загальна тривалість лікування 7-10 днів.

Запалення тазових органів, включаючи сечостатевої інфекції, такі як ендометрит та сальпінгіт: 500 мг внутрішньовенно 1 раз на день, в подальшому терапія продовжується перорально по 250 мг азитроміцину 1 раз на день у вигляді одноразової добової дози. Загальна тривалість лікування 7 днів.

Пацієнти літнього віку.

Призначення препарату пацієнтам літнього віку не потребує корекції дози.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Пацієнтам з незначною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) можна застосовувати те ж саме дозування, що й пацієнтам з нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, хворим на ниркову недостатність важкого ступеню (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Пацієнтам з незначною або помірною дисфункцією печінки можна застосовувати те ж саме дозування, що й пацієнтам з нормальною функцією печінки.

Спосіб застосування

Цей лікарський засіб застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 3 годин з концентрацією 1 мг/мл або протягом 1 години з концентрацією 2 мг/мл. Слід уникати застосування вищих концентрацій, оскільки у всіх суб'єктів у клінічних дослідженнях, які отримували інфузії з вищою концентрацією, ніж 2 мг/мл, спостерігалась місцева реакція в місці інфузії.

Тривалість інфузії азитроміцину повинна становити не менше 60 хвилин.
Азитроміцин не можна застосовувати болюсно або внутрішньом'язово.

ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ПРИГОТУВАННЯ ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ

Етап 1

Підготуйте первинний концентрат для інфузійного розчину шляхом введення 4,8 мл стерилізованої води для ін'єкцій у флакон з порошком Сумамед® для приготування концентрату для інфузійного розчину. Струсіть 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

Розведіть отримані 5 мл концентрату для інфузій сумісним розчином для інфузій для 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
1 мг/мл	500 мл
2 мг/мл	250 мл

Концентрат для розчину для інфузій можна розводити за допомогою:

- 0,9 % натрію хлориду,
- 5 % глюкози,
- розчину Рінгера.

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 знищити.

Побічні реакції.

При застосуванні азитроміцину внутрішньовенно чи перорально для лікування негоспітальної пневмонії найчастішими зареєстрованими небажаними явищами були діарея/рідкі випорожнення, нудота, біль у шлунку, блювання. У разі внутрішньовенного введення азитроміцину повідомлялось про місцеве запалення/біль у місці інфузії. Частота і тяжкість цих реакцій були подібними до тих, що спостерігались 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 чи перорально для лікування запалення тазових органів найчастішими зареєстрованими небажаними явищами були діарея, нудота, вагініт, біль у шлунку, анорексія, висипи та свербіж. При одночасному застосуванні азитроміцину і метронідазолу у більшій частині жінок спостерігались такі небажані явища, як нудота, біль у шлунку, блювання, подразнення в місці інфузії, стоматит, запаморочення або задишка.

У нижченаведеній таблиці наведено побічні реакції, визначені за допомогою клінічних досліджень і в період постмаркетингового спостереження, при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину відповідно до системно-органного класу та частотності. Небажані реакції, зареєстровані в період постмаркетингового спостереження, виділені *курсивом*. Групи за частотою визначали за допомогою такої шкали: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна визначити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою небажані явища представлені в порядку зменшення їхньої тяжкості.

Таблиця 2

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

Системно-органний клас	Небажана реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт	Нечасто

Псевдомембранозний коліт

		Невідомо
З боку кровоносної і лімфатичної систем	Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія	Нечасто
	<i>Тромбоцитопенія, гемолітична анемія</i>	Невідомо
З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості	Нечасто
	<i>Анафілактична реакція</i>	Невідомо
З боку обміну речовин	Анорексія	Нечасто
З боку психіки	Нервозність, безсоння	Нечасто
	Ажитація	Рідко
	<i>Агресивність, неспокій, делірій, галюцинації</i>	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль	Часто
	Запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія	Нечасто
	<i>Непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія</i>	Невідомо
З боку органів зору	Зорові розлади	Часто
З боку органів слуху	Порушення слуху, вертимі, дзвін у вухах	Нечасто
	Погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах	Невідомо
З боку серця	Пальпітація	Нечасто
	<i>Трипотіння-мерехтіння шлуночків (torsades de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ</i>	Невідомо
З боку судин	Припливи	Нечасто
	<i>Артеріальна гіпотензія</i>	Невідомо
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
	<i>Панкреатит, зміна кольору язика</i>	Невідомо
З боку гепатобіліарної системи	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця	Рідко
	<i>Печінкова недостатність (яка в рідких випадках призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит</i>	Невідомо
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висип, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	Нечасто
	Фоточутливість	Рідко
	<i>Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема</i>	Невідомо
З боку скелетно-м'язової системи	Остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї	Нечасто
	Артралгія	Невідомо
З боку сечовидільної системи	Дизурія, біль у нирках	Нечасто
	<i>Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит</i>	Невідомо

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Маткова кровотеча, тестикулярні порушення	Нечасто
	Загальні порушення та місцеві реакції	Часто
Лабораторні показники	Біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, втома, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк	Нечасто
	Знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	Часто
Ураження та отруєння	Підвищена аспартатамінотрансфераза, підвищена аланінамінотрансфераза, підвищений білірубін крові, підвищена сечовина крові, підвищений креатинін крові, зміни показників 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
	Ускладнення після процедури	Невідомо
Ураження та отруєння	Ускладнення після процедури	Нечасто

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

Таблиця 3

Системно-органный клас	Небажана реакція	Частота
З боку обміну речовин	Анорексія	Часто
З боку психіки	Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія	Часто
	Гіпестезія	Нечасто
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто
	Глухота	Часто
З боку органів слуху	Погіршення слуху, дзвін у вухах	Нечасто
	Порушення з боку серця	Пальпітація
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	Висип, 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

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху. У разі передозування, якщо необхідно, рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримуючих лікувальних заходів.

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 не підтверджена щодо застосування діючої речовини у період вагітності. Тому азитроміцин слід призначати у період вагітності лише якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин виділяється в грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводилося. Тому застосування азитроміцину у період годування груддю можливе, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність

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

Діти.

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

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялось про одиничні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках з летальним наслідком). Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялось про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність, при прийомі азитроміцину. 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 сприяє швидкому розвитку 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 антибіотиків, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялось про *Clostridium difficile* асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювала від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору в товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile виробляє токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксини, є причиною підвищеного рівня захворюваності й смертності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків.

Потрібне ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялось, CDAD можлива протягом двох

місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів з 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 (*torsades de pointes*), спостерігались при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, такими як антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти (такі як циталопрам та фторхінолони, наприклад моксифлоксацин і левофлоксацин);
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

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

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний для лікування стрептококової інфекції в ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину. Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

Безпека внутрішньовенного застосування азитроміцину оцінювалась лише в часових межах, описаних в клінічних дослідженнях із застосуванням препарату пацієнтам з негоспітальною пневмонією і запаленням тазових органів.

Азитроміцин для ін'єкцій необхідно відновлювати і розводити згідно з інструкцією і застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 60 хвилин. Не можна застосовувати препарат внутрішньовенно болюсно або у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції.

Цей лікарський засіб містить приблизно 108 мг натрію у кожному флаконі. Це слід брати до уваги, призначаючи препарат пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, 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 зменшувались 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 з цетиризином 20 мг в рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

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

Дигоксин. Повідомлялось, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та 1200 мг або багаторазові дози 600 мг азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику або виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних неясна, але може бути корисною для пацієнтів.

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. Вважають, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому P450 через цитохромметаболітний комплекс.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижчезазначених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається за участі цитохрому P450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) і азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину в плазмі (на основі аналізу інгібування HMG CoA-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 однократної дози циметидину, прийнятої за 2 години до прийому азитроміцину, на фармакокінетику азитроміцину, жодних змін у фармакокінетиці азитроміцину не спостерігалось.

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. Деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії при одночасному прийомі 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 дозу.

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

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

Індінавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймають в дозі 800 мг тричі на день 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 день 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 тричі на день) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значимих побічних явищ не спостерігалось, відповідно, немає потреби у регулюванні дози.

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

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

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

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

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

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з азитроміцином 1200 мг на день 7 не виявляло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

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 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Механізм резистентності.

Повна перехресна резистентність існує між *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичним стрептококом групи А, *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), та еритроміцином, азитроміцином, іншими макролідами і лінкозамидами.

Макроліди, які вводяться внутрішньовенно, є активними щодо *Legionella pneumophila*. Макроліди застосовуються для лікування інфекцій, спричинених *Campylobacter jejuni*. Азитроміцин застосовують для лікування інфекцій, спричинених *S. typhi* і *Shigella spp.*

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

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Звичайно чутливі види
Аеробні грамозитивні 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>
Види, для яких набута резистентність може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний
Вродженорезистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, MRSE*
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Фармакокінетика.

У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які щоденно отримували внутрішньовенні інфузії 500 мг азитроміцину протягом однієї години в концентрації 2 мг/мл, середня максимальна концентрація $C_{max} \pm CB$ (стандартне відхилення) становила $3,63 \pm 1,60$ мкг/мл, тоді як найнижча концентрація (24 години) становила $0,2 \pm 0,15$ мкг/мл, а AUC_{24} була $9,6 \pm 4,80$ мкг-год/мл.

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

Після перорального застосування значно вищі рівні азитроміцину були виявлені в різних тканинах, наприклад в легенях, мигдаликах або простаті, де концентрація азитроміцину до 50 разів вища, ніж у плазмі. Високі концентрації азитроміцину були зареєстровані в тканині геніталіїв через 96 годин після перорального прийому азитроміцину у вигляді одноразової дози 500 мг.

Середній об'єм розподілу становить приблизно 30 л/кг. Період напіввиведення становить 2-4 дні як в плазмі, так і в тканинах.

Метаболізм здійснюється за допомогою деметилювання, гідроксилування і гідролізу.

Плазмовий кліренс становить приблизно 600 мл/хв. Основний шлях виведення азитроміцину – через печінку. Високі концентрації незміненої речовини були виявлені в жовчі разом з численними мікробіологічними неактивними метаболітами. Приблизно

12 % внутрішньовенно введеної дози виводились у незміненому стані з сечею протягом 3 днів після введення, основна частина – протягом перших 24 годин.

Немає даних щодо зміни фармакокінетики азитроміцину у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну > 40 мл/хв) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Відсутні фармакокінетичні дані щодо застосування азитроміцину пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю. Не було виявлено відмінностей у фармакокінетиці при дисфункції печінки легкого або помірного ступеня.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофільно висушена речовина білого або майже білого кольору.

Несумісність. Застосовувати лише перелічені в р. «Спосіб застосування та дози» розчинники.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігають при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Порошок у флаконі, по 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. ПЛІВА Хрватска д.о.о.
Каділа Хелскеа Лтд.

Місцезнаходження. Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.
Саркхей – Бавла Н.Х. № 8А, Морайя, Дист. Ахмедабад, 382210,
Індія.