

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЗЕТАМАКС® (ZETAMAX®)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 флакон містить 2,0 г азитроміцину у вигляді азитроміцину дигідрату;

допоміжні речовини: гліцерол дибегенат, полоксамер, вода очищена, сахароза, натрію фосфат, магнію гідроксид, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E 171), ароматизатор «вишня», ароматизатор «банан».

Лікарська форма. Гранули пролонгованої дії для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування, макроліди. Код АТС J01F A10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Призначається дорослим для лікування інфекцій, легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинених чутливими до азитроміцину штамми бактерій:

- загострення хронічного бактеріального бронхіту;
- гострий бактеріальний синусит;
- негоспітальна пневмонія;
- фарингіт/тонзиліт, спричинені *Streptococcus pyogenes*

Противоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-яких інших макролідних або кетолідних антибіотиків та до допоміжних речовин препарату.

Спосіб застосування та дози.

Пацієнтам рекомендується приймати Зетамакс® натщесерце (щонайменше за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі).

Перед застосуванням додати 60 мл (4 столові ложки або у разі наявності використати кришку-дозатор) води, закрити флакон та добре струсити. Випити весь вміст флакона.

Розведений розчин може бути застосований протягом 12 годин.

Застосування для лікування дорослих

Рекомендована доза Зетамаксу® для дорослих становить 2 г одноразово.

При застосуванні препарату можливе виникнення блювання. У разі якщо протягом 5 хвилин після прийому препарату у пацієнта виникло блювання слід прийняти повторну дозу або призначити альтернативну антибіотикотерапію. Оскільки даних щодо всмоктування азитроміцину недостатньо, то, у випадку коли у пацієнта виникає блювання у проміжок часу від 5 хвилин до 60 хвилин після прийому препарату, слід розглянути можливість альтернативної терапії. Якщо у пацієнта блювання настає ≥ 60 хвилин після прийому препарату, то немає підстав для застосування другої дози азитроміцину, гранул пролонгованої дії для оральної суспензії, за умови нормального випорожнення шлунку.

Застосування для лікування хворих літнього віку

Для хворих літнього віку корекція дози препарату Зетамакс® не потрібна. Досвід застосування препарату пацієнтам старше 75 років обмежений.

Застосування для лікування хворих із нирковою недостатністю

Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого і помірного ступеня (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Слід з обережністю застосувати Зетамакс® пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації

< 10 мл/хв).

Застосування для лікування хворих із печінковою недостатністю

Фармакокінетика для азитроміцину, гранул пролонгованої дії для пероральної суспензії, у пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчена. Базуючись на дослідженнях із застосуванням азитроміцину негайного вивільнення, пацієнтам з печінковою недостатністю слабкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю застосовувати азитроміцин необхідно з обережністю.

Побічні реакції.

Протягом III фази клінічних досліджень у 23 % дорослих пацієнтів, які отримували Зетамакс[®], спостерігалися побічні реакції, пов'язані з лікуванням. У більшості випадків (69 %) це були прояви з боку травного тракту, такі як діарея/часте рідке випорожнення, нудота, біль у животі або блювання. Більшість цих побічних ефектів були від слабкого до помірного ступеня тяжкості і у 68 % пацієнтів ці симптоми зникали протягом 2 днів.

Спричинені застосуванням препарату побічні реакції виявлені протягом клінічних досліджень та при постмаркетинговому нагляді наведені далі згідно зі стандартною класифікацією систем організму MedDRA. Небажані реакції, ідентифіковані з постмаркетингового досвіду, даються курсивом. Побічні явища відображені згідно з наступною послідовністю: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$) та частота яких невідома (такі, частоту яких не можна оцінити з наявних даних).

У кожній групі за частотою небажані ефекти представлені у порядку зниження серйозності.

Небажані реакції, які, можливо пов'язані з азитроміцином на підставі досвіду клінічних досліджень та постмаркетингового нагляду.

Клас системи органів	Небажана реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Кандидоз, кандидоз ротової порожнини, вагінальна інфекція	Нечасті
	<i>Псевдомембранозний коліт</i>	Невідома
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Лейкопенія, нейтропенія	Нечасті
	<i>Тромбоцитопенія, гемолітична анемія</i>	Невідома
Порушення з боку імунної системи	Підвищена чутливість	Нечасті
	<i>Анафілактичні реакції</i>	Невідома
Порушення обміну речовин, метаболізму	Анорексія	Часті
Психічні порушення	Нервозність	Нечасті
	Тривожне збудження	Поодинокі
	<i>Агресивність, тривога</i>	Невідома
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення, головний біль, парестезії, дисгевзія	Часті
	Гіпестезія, сонливість, безсоння	Нечасті
	<i>Непритомність, судоми, психомоторна гіперактивність, аносмія, агевзія, паросмія, міастенія гравіс</i>	Невідома
Порушення з боку органа зору	Порушення зору	Часті
Порушення з боку органа слуху та вестибулярного апарату	Глухота	Часті
	Дзвін у вухах	Нечасті
	Вертиго	Поодинокі
Кардіальні порушення	Відчуття серцебиття	Нечасті
	<i>Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», шлуночкова аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію</i>	Невідома
Судинні порушення	<i>Артеріальна гіпотензія</i>	Невідома

Порушення з боку травного тракту	Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм Блювання, диспепсія	Дуже часті Часті
	Гастрит, запор	Нечасті
	<i>Панкреатит, зміна кольору язика</i>	Невідома
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Гепатит	Нечасті
	Порушення функції печінки	Поодинокі
	<i>Печінкова недостатність, що рідко може призвести до летального наслідку, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит, холестатична жовтяниця</i>	Невідома
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж	Часті
	Синдром Стивенса-Джонсона, реакція фоточутливості, кропив'янка	Нечасті
	<i>Токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема</i>	Невідома
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Артралгія	Часті
Порушення з боку сечовидільної системи	<i>Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит</i>	Невідома
Загальні порушення	Підвищена втомлюваність	Часті
	Біль у грудях, набряк, нездужання, астенія	Нечасті
Дослідження	Зменшення кількості лімфоцитів, збільшення кількості еозинофілів і зменшення кількості бікарбонатів крові	Часті
	Підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення аланін-амінотрансферази, підвищення білірубіну крові, підвищення креатиніну крові, зміни вмісту калію у крові	Нечасті
	<i>Подовжений інтервал QT на електрокардіограмі</i>	Невідома

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/часте рідке випорожнення, нудоту, біль у животі або блювання). У разі передозування, при необхідності показані загальні симптоматичні і підтримуючі лікувальні заходи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Достатніх і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводили. Азитроміцин призначають у період вагітності лише у разі крайньої необхідності.

Дані щодо проникнення препарату у грудне молоко відсутні. Азитроміцин застосовують у період годування груддю лише у разі крайньої необхідності, коли відповідне альтернативне лікування недоступне.

Діти. Зетамакс® не рекомендується призначати дітям, оскільки немає достатньої кількості даних щодо безпеки та ефективності застосування у цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.

Як і при застосуванні еритроміцину та інших макролідів, при прийомі азитроміцину іноді виникали поодинокі алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках - з летальним наслідком). Деякі з цих реакцій мали рецидивуючий перебіг і потребували тривалішого періоду лікування і спостереження.

Оскільки азитроміцин елімінується переважно через печінку, пацієнтам з важкими захворюваннями печінки застосовувати препарат слід з обережністю.

У випадку появи ознак порушення функції печінки, таких як: астенія, що швидко розвивається, у поєднанні з жовтяницею, потемнінням сечі, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, необхідно провести дослідження функції печінки.

Міастенія гравіс: повідомлялось про випадки розвитку міастенічного синдрому та про загострення симптомів міастенії гравіс у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків іноді виникали явища ерготизму, унаслідок одночасного застосування деяких макролідних антибіотиків. Дані про можливу лікарську взаємодію між ріжками та азитроміцином відсутні. Проте внаслідок теоретичної можливості виникнення ерготизму азитроміцин не слід одночасно призначати із похідними ріжків.

Як і у випадку застосування інших антибіотиків, слід проводити контроль щодо можливого прояву ознак суперінфекції, яка викликана нечутливими мікроорганізмами, включаючи гриби.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки виникнення діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* діапазоні від слабкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукують токсини А і В, які сприяють розвитку діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile*. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності та смертності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Можливість розвитку діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* слід брати до уваги в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинути через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (GRF < 10 мл/хв) спостерігали 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які асоціювались із ризиком розвитку серцевої аритмії та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», 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, наприклад антиаритмічні препарати класу IA і III, цизаприд і терфенадин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Зетамакс® містить 19,36 г сахарози. Цей препарат не можна призначати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозної мальабсорбції або недостатності цукрози-ізомальтази.

Зетамакс® містить 148 мг натрію.

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

Докази про те, що азитроміцин може погіршувати здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами, відсутні, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю призначати Зетамакс® пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Усі дослідження взаємодії азитроміцину, гранул пролонгованої дії для оральної суспензії, з іншими лікарськими засобами (за винятком дослідження з ко-магалдроксом), були виконані із застосуванням лікарських форм з негайним вивільненням, які забезпечували порівнянню загальну експозицію азитроміцину (режим дозування в межах від 500 мг до 1200 мг).

Антациди – одночасне застосування Зетамаксу® з однократною дозою 20 мл ко-магалдроксу не впливає на швидкість та ступінь абсорбції азитроміцину.

Цетиризин – у здорових добровольців одночасне застосування в 5-ти денному курсі азитроміцину з 20 мг цетиризину у рівноважному стані не вело до фармакінетичної взаємодії та суттєвих змін інтервалу QT.

Диданозин – одночасне застосування 1200 мг/добу азитроміцину з 400 мг/добу диданозину в ВІЛ-позитивними пацієнтами не впливало на фармакокінетику рівноважного стану диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин – повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин з субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, приводить до підвищеного рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Зидовудин – одночасне застосування азитроміцину (одноразові 1000 мг та багаторазові 1200 мг або 600 мг дози) чинять незначний вплив на плазмову фармакокінетику чи екскрецію з сечею зидовудину чи його глюкуронідного метаболіту. Однак застосування азитроміцину спричиняло збільшення концентрацій фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у мононуклеарах периферичної крові. Клінічне значення цього факту неясне, але він може виявитися корисним для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому P450. Вважають, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію чи інактивацію цитохрому P450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Похідні ріжків – з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Були проведені фармакокінетичні дослідження одночасного застосування азитроміцину і препаратів, метаболізм яких відбувається з участю цитохрому P450.

Аторвастатин – одночасне застосування аторвастатину (10 мг щодоби) і азитроміцину (500 мг щодоби) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази).

Карбамазепін – у фармакокінетичних дослідженнях за участю здорових добровольців, не було виявлено суттєвого впливу на концентрацію карбамазепіну та його активного метаболіту у плазмі крові у пацієнтів, які отримували одночасно азитроміцин.

Циметидин – у фармакокінетичних дослідженнях впливу разової дози циметидину на фармакокінетику азитроміцину не було виявлено змін у фармакокінетиці азитроміцину, за умови застосування циметидину за 2 години до азитроміцину.

Пероральні антикоагулянти типу кумарину – азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект однократної мг дози (15 мг) варфарину, призначеного здоровим добровольцем. Повідомлялося про потенціювання антикоагуляційного ефекту після одночасного застосування азитроміцину і пероральних антикоагулянтів на зразок кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтами, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин – у фармакокінетичному дослідженні за участю здорових добровольців, які протягом 3 днів приймали азитроміцин в дозі 500 мг/добу перорально, а потім прийняли разову дозу 10 мг/кг циклоспорину, було виявлено достовірне підвищення значень C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід бути обережним, розглядаючи одночасне призначення цих препаратів. Якщо таке одночасне застосування є необхідним, слід проводити моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно корегувати дозу.

Ефавіренц – одночасне застосування разової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щодоби протягом 7 днів не спричиняло будь-якої клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Флуконазол – одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не змінювало фармакокінетику разової дози 800 мг флуконазолу. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте при цьому спостерігали зниження C_{max} азитроміцину (на 18 %), що не мало клінічного значення.

Індінавір – одночасне застосування разової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняло статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який призначали по 800 мг три рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон – азитроміцин не має суттєвого впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам – одночасне застосування 500 мг азитроміцину на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значимих змін фармакокінетики і фармакодинаміки разової 15 мг дози мідазоламу.

Нелфінавір – застосування нелфінавіру спричиняє збільшення концентрацій азитроміцину у сироватці крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

Рифабутин – одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливає на концентрацію кожного з препаратів у сироватці крові. При одночасному застосуванні азитроміцину і рифабутину спостерігалися випадки нейтропенії. Хоча нейтропенія асоціювалася із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок із застосуванням комбінації з азитроміцином не був встановлений.

Силденафіл – у здорових добровольців-чоловіків не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг щодоби протягом 3 днів) на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Терфенадин – у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про докази взаємодії між азитроміцином і терфенадином. Повідомлялося про поодинокі випадки, коли можливість такої взаємодії неможна було виключити повністю; однак не було жодного конкретного доказу, що така взаємодія мала місце.

Теофілін – доказів клінічно вагомої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину та теофіліну здоровими добровольцями отримано не було.

Триазолам – одночасне застосування азитроміцину 500 мг в 1-й день і 250 мг в 2-й день з 0,125 мг триазоламу в 2-й день не спричиняло суттєвого впливу на фармакокінетичні показники триазоламу в порівнянні з триазоламом та плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол – одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг/800 мг) протягом 7 днів з 1200 мг азитроміцину на 7-ий день не спричиняло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію з сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Концентрації азитроміцину у сироватці крові були близькі до концентрацій, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Доксорубіцин.

Клінічні дослідження взаємодії між лікарськими засобами для азитроміцину і доксорубіцину не проводилися. Клінічна значущість цих доклінічних досліджень невідома.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Механізм дії. Азитроміцин є першим представником підкласу антибіотиків-макролідів, відомих під назвою азаліди, і за своєю хімічною структурою відрізняється від еритроміцину. Хімічно він утворюється шляхом введення атома азоту у лактонове кільце еритроміцину А.

Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S рибосомальною субодиницею і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності.

У клінічних ізолятах *Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes* виявлені дві переважні детермінанти резистентності: *mef* і *erm*. *Mef* кодує вивідну помпу (насос), що зумовлює резистентність тільки до 14- і 15-членних макролідів. *Mef* був також виявлений у більшості інших видів. Ген *erm* кодує метилтрансферазу 23S-рРНК, що додає метильну групу до аденіну 2058 в 23S-рРНК (система зчитування рРНК *E.coli*). Метильований нуклеотид знаходиться у домені V, і було виявлено, що він взаємодіє, крім макролідів, також із лінкозамідами і стрептограміном B, що врешті-решт призводить до фенотипу, відомого як MLSB-резистентність. *Erm* (B) і *erm* (A) виявлені у клінічних ізолятах *S. pneumoniae* і *S. pyogenes*.

Насос (помпа) AcrAB-TolC у *Haemophilus influenzae* відповідає за спадкове підвищення рівнів мінімальних інгібуючих концентрацій (MIC) для макролідів.

На клінічних ізолятах мутації в 23S-р РНК, особливо у нуклеотидах 2057-2059 або 2611 у домені V, або мутації рибосомальних протеїнів L4 або L22 є поодинокими.

Контрольні показники.

Значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) необхідно отримувати із застосуванням стандартизованих лабораторних методів, таких як методи, визначені CLSI (Інститутом клінічних і лабораторних стандартів), DIN (Німецьким інститутом стандартизації) або BSAC (Британським товариством протимікробної хіміотерапії). Контрольні показники для MIC, встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST), є такими:

Haemophilus spp: чутливі ≤ 0,12 мг/л і резистентні > 4 мг/л:

M. catarrhalis: чутливі $\leq 0,5$ мг/л і резистентні $> 0,5$ мг/л:

Streptococci (включаючи *S. pneumoniae* і *S. pyogenes*): чутливі $\leq 0,25$ мг/л і резистентні $> 0,5$ мг/л.

Антибактеріальний спектр:

Чутливість видів бактерій до азитроміцину наведена нижче.

Розповсюдженість набутої резистентності для виділених видів може змінюватися залежно від місцевості, тому бажано мати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за консультацією до експертів, якщо резистентність поширена у цій місцевості настільки, що корисність препарату щодо щонайменше кількох типів інфекцій викликає сумнів.

Чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії. *Streptococcus agalactiae*, Streptococci (групи C, F, G) і стрептококи групи Viridans.

Аеробні грамнегативні бактерії. *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae***,
*Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* † *Neisseria gonorrhoeae*.

Інші. *Chlamydophila pneumoniae**, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae** і *Ureaplasma urealyticum*.

Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках

Аеробні грампозитивні бактерії. *Streptococcus pneumoniae** (рівень резистентності¹ 13 %), *Streptococcus pyogenes* (рівень резистентності¹ 10-14 %).

Staphylococcus aureus (рівень резистентності¹ 28 %).

Вроджені резистентні мікроорганізми

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp.

Примітка: азитроміцин демонструє перехресну резистентність з еритроміцин-резистентними грампозитивними штамми.

* Види, для яких ефективність була продемонстрована у клінічних випробуваннях.

** Види з природною проміжною чутливістю.

¹ Рівні резистентності відображають нещодавно опубліковані дані досліджень.

Фармакокінетика. Препарат азитроміцину Зетамакс® являє собою лікарську форму з пролонгованим вивільненням, що забезпечує повний курс антибактеріальної терапії в разовій пероральній дозі. Дані, отримані в окремих фармакокінетичних дослідженнях за участю здорових добровольців, вказують на те, що у день дозування при застосуванні разової дози азитроміцину, гранул з пролонгованим вивільненням, досягається вища концентрація у сироватці крові (C_{max}) і більша системна експозиція (AUC) у порівнянні із традиційними лікарськими формами із негайним вивільненням.

Абсорбція. Азитроміцин, гранули з пролонгованим вивільненням, є лікарською формою для поступового вивільнення азитроміцину у тонкому кишечнику.

Відносна біодоступність препарату у гранулах з пролонгованим вивільненням становить 83 % біодоступності препарату, упакованого у саше. Максимальні концентрації у сироватці крові досягаються майже на 2,5 години пізніше.

Вплив одночасного прийому їжі. При застосуванні 2 г азитроміцину гранул з пролонгованим вивільненням, здоровими добровольцями після вживання їжі з високим вмістом жирів максимальна концентрація в плазмі і системна експозиція збільшувалася відповідно на 115 % і 23 %. Після прийому здоровими добровольцями стандартної їжі максимальна концентрація в плазмі збільшувалася на 119 %, а системна експозиція не змінювалася.

Результати клінічних досліджень дозволяють припустити, що гранули азитроміцину з пролонгованим вивільненням краще переносяться при застосуванні натщесерце.

Розподіл. Зв'язування азитроміцину з білками сироватки крові залежить від концентрації, та знижується на 51 % при 0,02 мкг/мл та на 7 % при 2 мкг/мл. Після перорального прийому азитроміцин розподіляється в усіх тканинах організму, з об'ємом розподілу у рівноважному стані 31,1 л/кг.

Концентрації азитроміцину у тканинах вищі, ніж у плазмі крові і сироватці крові. Екстенсивний розподіл препарату у тканинах організму може зумовлювати його клінічну активність. Антимікробна активність азитроміцину залежить від рН і, ймовірно, зменшується при зниженні рН. Отже високі концентрації препарату у тканинах не слід інтерпретувати як кількісно зв'язані з клінічною ефективністю.

Метаболізм. Більша частина системно доступного азитроміцину виділяється незміненою з жовчю.

Дослідження метаболізму азитроміцину *in vitro* та *in vivo* не проводили.

Виділення. Сироваткова концентрація азитроміцину після застосування разової дози 2 г в гранулах з пролонгованим вивільненням зменшувалася за поліфазовою моделлю з остаточним періодом напіввиведення 59 годин. Подовжений період остаточного напіввиведення, ймовірно, зумовлений розширеним об'ємом розподілу.

Біліарна екскреція гранул азитроміцину, переважно у незміненому вигляді, є основним шляхом виведення. Протягом тижня приблизно 6% прийнятої дози виявляється в сечі у незміненому стані.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Ниркова недостатність. Фармакокінетика азитроміцину у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) не змінювалася після разового застосування 1 г азитроміцину з негайного вивільнення. Між групою з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) і групою з нормальною функцією нирок була отримана статистично достовірна різниця показників AUC 0-120

(8,8 мг·год/мл проти 11,7 мг·год/мл), C_{max} (1,0 мг/мл проти 1,6 мг/мл) і CLr (2,3 мл/хв/кг проти 0,2 мл/хв/кг).

Печінкова недостатність. У пацієнтів з легкою (клас А) або помірною (клас В) печінковою недостатністю не було доведено наявності суттєвих змін фармакокінетики азитроміцину у сироватці крові порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. У таких пацієнтів можливе збільшення кліренсу азитроміцину у сечі, ймовірно, з метою компенсації зниженого печінкового кліренсу.

Пацієнти літнього віку

Було показано, що після п'ятиденного курсу застосування лікарських форм із негайним вивільненням, у пацієнтів літнього віку (старше 65 років) значення AUC дещо вище, ніж у віковій групі до 40 років, однак ці дані не вважаються клінічно значущими, отже, корекція дози препарату не потрібна.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок (суміш гранул) від білого до майже білого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці. Тримати флакон щільно закритим. Зберігати не більше 12 годин після приготування суспензії.

Упаковка.

Порошок у флаконі. По 1 флакону в картонній упаковці. Для визначення дози води для приготування суспензії може додаватися кришка-дозатор.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Фармасьютикалс Ел. Ел.Сі./
Pfizer Pharmaceuticals LLC.

Місцезнаходження.

КМ 1.9 Род 689 Вега Байя, Пуерто Ріко 00693, США/
KM 1.9 Road 689 Vega Baja, Puerto Rico 00693, USA.