

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

АЗИТРОМІЦИН ЄВРО

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та по 500 мг
(МНН – азитроміцин)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

ЛОР-інфекції (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);

Бактеріальний фарингіт/тонзиліт

Фарингіт, який частіше описують як біль у горлі, являє собою запалення або подразнення задньої стінки ротоглотки. Гострий фарингіт досить поширений як у дітей, так і у дорослих, зазвичай виникає з неінфекційних (тобто сезонної алергії та кислотного рефлюксу) або небактеріальних (тобто вірусних) причин. Однак, коли причина бактеріальна, фарингіт найчастіше викликається бета-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА), який зазвичай називають стрептококом у горлі. БГСА передається повітряно-крапельним шляхом або через ковтання та пов'язаний з гострими та відстроченими ускладненнями. Інші бактерії також можуть викликати фарингіт, включаючи стрептококи груп С та G. Біль у горлі є надзвичайно поширеною скаргою, особливо серед дітей. Серед дорослих бактеріальний фарингіт зустрічається рідше з віком, причому більшість випадків трапляються у пацієнтів віком до 40 років. Серед бактеріальних причин переважають стрептококові інфекції групи А, знову ж таки частіше зустрічаються серед дітей, які також частіше страждають від гострих та відстрочених ускладнень стрептококових інфекцій. Бактеріальний фарингіт лікується відповідними антибіотиками після підтвердження інфекції. Для БГСА антибіотиками першої лінії є пеніциліни, оскільки вони недорогі та ефективні, і значної стійкості до антибіотиків не виявлено. Типовими є пеніцилін V та амоксицилін. Серед інших антибіотиків, які були випробувані клінічно, азитроміцин є найбільш широко вивченим. Загальна доза 60 мг/кг азитроміцину, що призначається або у формі 12 мг/кг один раз на день протягом 5 днів, або у формі 20 мг/кг один раз на день протягом 3 днів, забезпечує найкращий рівень ерадикації БГСА. Таким чином, загальна доза 60 мг/кг азитроміцину, що призначається протягом 3 або 5 днів, є альтернативним лікуванням стандартній терапії пеніциліном.

Середній отит

Середній отит – це інфекція середнього вуха, яка протікає в гострій або хронічній формі та протікає з симптомами або без них, спричиненими бактеріями чи вірусом. Близько 80 % дітей хворіють на гострий середній отит (ГСО) один раз до 3 років, і приблизно 40% мають шість або більше рецидивів до 3 років. Від 50% до 90% бактерій виділяють з культури рідини середнього вуха, включаючи випадки гострого середнього отиту та середнього отиту з випотом. Трьома найпоширенішими бактеріями, що викликають середній отит, є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Тяжкий середній отит може спричинити медичні ускладнення, такі як мастоїдит, субперіостальний абсцес, параліч лицевого нерва, абсцеси головного мозку, менінгіт та хронічна інфекція пазух. Амоксицилін та інші бета-лактамі антибіотики, що вважаються стандартними методами лікування середнього отиту, стають менш ефективними через появу резистентності. Бактерії та віруси відповідають за середній отит, а бета-лактами активні лише проти бактерій, але азитроміцин має антибактеріальну, противірусну та протизапальну активність.

Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, позалікарняна пневмонія);

Бактеріальний бронхіт

Бронхіт – це запалення великих дихальних шляхів легень, зазвичай спричинене вірусами, яке зазвичай проходить самостійно. Іноді його можуть викликати алергенами, подразниками та бактеріями. До подразників належать вдихання диму, забрудненого повітря, пилу та інші. Гострий бронхіт є одним із поширених проявів у будь-якому медичному закладі. Близько 5% дорослих щороку переносять епізод гострого бронхіту. Як і більшість вірусних захворювань дихальних шляхів, гострий бронхіт зазвичай спостерігається під час сезону грипу. Він може виникнути після будь-якої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (ВВДШ). Поширеними

збудниками є *H. influenzae* (9%) та *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) (9%), а також *S. pneumoniae* (6%). Такі фактори, як куріння в анамнезі, проживання в забрудненому місці, скупченість людей та астма в анамнезі, є факторами ризику гострого бронхіту. У деяких людей гострий бронхіт може бути спровокований певними алергенами, такими як пилок, парфуми та пари. Коли інфекція бактеріальна, ізольовані збудники зазвичай ті ж, що й ті, що викликають позалікарняну пневмонію, наприклад, *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Діагноз гострого бронхіту головним чином ґрунтується на симптомі кашлю, і він зазвичай легкий та самообмежувальний. Гострий бронхіт з супутніми захворюваннями легень або тривалий кашель більше двох тижнів розглядаються як варіант антибіотикотерапії. Азитроміцин є макролідним антибіотиком і відомий своєю активністю проти деяких грамнегативних організмів, пов'язаних з інфекціями дихальних шляхів, зокрема *H. influenzae*. Азитроміцин має подібні властивості до інших макролідів проти *S. pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), а також активний проти атипичних збудників, таких як *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), *C. pneumoniae* та *M. pneumoniae*.

Негоспітальна пневмонія

Негоспітальна пневмонія є основною причиною госпіталізації, смертності та тягне за собою значні витрати на охорону здоров'я. Оскільки прояви захворювання варіюються від легкого захворювання, яке можна лікувати амбулаторно, до тяжкого захворювання, що потребує лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), збудники, що викликають позахворювану пневмонію, можна класифікувати на два типи: типові збудники, такі як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, стрептококи групи А, анаероби та грамнегативні організми, та атипичні збудники, такі як *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae* та *C. psittaci*. Респіраторні віруси грипу та негрипозні респіраторні віруси все частіше виявляються як збудники залежно від наявності методів виявлення на основі полімеразної ланцюгової реакції. У всьому світі *S. pneumoniae* та *H. influenzae* є основними причинами бактеріальної пневмонії. Найпоширенішими збудниками, виявленими в останньому популяційному активному спостереженні у Сполучених Штатах, були риновірус людини, вірус грипу та *Streptococcus pneumoniae*. За оцінками, світова захворюваність на позалікарняну пневмонію коливається від 1,5 до 14 випадків на 1000 людино-років, і на це впливають географія, сезон та характеристики населення. Пневмонія є восьмою провідною причиною смерті та першою серед інфекційних причин смерті. Рівень смертності сягає 23% для пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії. Усі пацієнти з супутніми захворюваннями вважаються пацієнтами з ризиком розвитку пневмонії, але існують специфічні фактори ризику для певних патогенів, включаючи стійкі до ліків пневмококи – вік понад 65 років, контакт з дітьми в дитячих садках, прийом бета-лактамних антибіотиків протягом попередніх 90 днів, розлад, пов'язаний зі зловживанням алкоголем, хронічні захворювання, пригнічення імунітету; та псевдомонадну інфекцію – бронхоектазію, недоїдання, кортикостероїдну терапію, прийом антибіотиків більше семи днів у попередньому місяці.

Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинний піодерматоз, вульгарні вугрі середнього ступеня;

Целюліт, імпетиго та фолікуліт – найпоширеніші бактеріальні інфекції шкіри, з якими звертається сімейний лікар. Відсоток звернень до лікаря з приводу целюліту становив 2,2%, а з приводу імпетиго – 0,3% у групі майже 320 000 пацієнтів. Крім того, золотистий стафілокок є найпоширенішою причиною шкірних інфекцій. Він може тимчасово колонізувати шкіру новонароджених, передні ніздрі у 20–40% здорових людей та шкіру пацієнтів з атопією. Крім того, золотистий стафілокок є найпоширенішим бактеріальним патогеном шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, спричиняючи поверхневі та глибокі шкірні інфекції, які можуть призвести до небезпечних для життя ускладнень.

Захворювання, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*

Інфікування бактерією *Chlamydia trachomatis* – це інфекція статевих шляхів, яка, як відомо, викликає багато ускладнень. Це найпоширеніша інфекція, що передається статевим шляхом, у Європі та США, і рівень зареєстрованих діагнозів продовжує зростати. У ЄС рівень

діагностованих випадків хламідіозу у 2011 році становив 175 на 100 000 населення (346 911 випадків). У США поширеність хламідіозу серед осіб віком 14–39 років становила 1,7%, що свідчить про те, що в країні налічується приблизно 1,8 мільйона поширених інфекцій. У світі близько 215 мільйонів людей уражені, що становить 3,13% населення. Жінки (3,80%) інфікуються частіше, ніж чоловіки (2,47%). Загальна кількість нових випадків *Chlamydia trachomatis* у дорослих у 2008 році оцінювалася в 105,7 мільйона.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Азитроміцин належить до класу лікарських засобів, які називаються макролідними антибіотиками. Він діє, зупиняючи ріст бактерій. Азитроміцин показаний для лікування ЛОР-інфекцій (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит та середній отит), інфекцій дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія), інфекцій шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинний піодерматоз, вульгарні вугрі середнього ступеня та захворювання, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*. Патогенні мікробні інфекції можуть призвести до ускладнень, страждань, а у важких випадках навіть до смерті. Тому важливе належне та ефективне лікування. Ефективність азитроміцину добре задокументована протягом багатьох років широкого клінічного застосування.

Багатоцентрове, сліпе дослідження третьої сторони при гострому бактеріальному верхньощелепному синуситі. Сімдесят вісім пацієнтів взяли участь у цьому багатоцентровому, сліпому дослідженні третьої сторони, в якому порівнювали одноразову добову дозу азитроміцину протягом 5 днів (500 мг у 1-й день, потім 250 мг/день протягом 2-5 днів) з амоксициліном (500 мг тричі на день) протягом 10 днів при лікуванні гострого бактеріального верхньощелепного синуситу. В аналізі ефективності взяли участь загалом 38 пацієнтів, яких можна було оцінити. Загальний рівень клінічної відповіді становив 100% для обох антибіотиків. Клінічний рівень одужання, визначений дослідником, становив 73,9% для азитроміцину та 73,3% для амоксициліну; покращення спостерігалось у 26,1% та 26,7% пацієнтів відповідно. Бактеріологічний рівень одужання у цих 38 пацієнтів становив 100% в обох групах. Обидва антибіотики добре переносилися; побічні ефекти спостерігалися у 4,9% пацієнтів у групі азитроміцину порівняно з 8,1% у групі амоксициліну. Більшість цих побічних ефектів були шлунково-кишковими розладами, про які повідомили чотири з п'яти пацієнтів (три з них приймали амоксицилін, один азитроміцин), які відчували побічні ефекти. Усі побічні ефекти були легкими, і в обох групах виявлено лише незначні відхилення в лабораторних даних. Жоден пацієнт не припинив дослідження через побічні ефекти, пов'язані з лікуванням. У цьому дослідженні 5-денний курс (одна доза на день) азитроміцину довів свою ефективність, безпеку та переносимість, що еквівалентні 10-денному курсу (три дози на день) амоксициліну при лікуванні гострого бактеріального синуситу.

Азитроміцин має потенціал для запобігання загостренням хронічних захворювань дихальних шляхів. Однак, рідко увага приділялася симптому кашлю при таких захворюваннях дихальних шляхів шляхом втручання азитроміцину. Це дослідження підсумувало ефективність та безпеку азитроміцину при кашлі, пов'язаному з хронічними захворюваннями дихальних шляхів. Чотири електронні бази даних (PubMed, EMBASE, Cochrane та Web of Science) були оцінені для виявлення рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що порівнюють зміну балів за шкалою Leicester Cough Questionnaire (LCQ), візуальної аналогової шкали кашлю (VAS) та побічних ефектів азитроміцину у пацієнтів з хронічними захворюваннями дихальних шляхів з кашлем. У об'єднаному аналізі було виявлено 5 РКД (n=879 пацієнтів). Порівняно з плацебо, втручання азитроміцину не мало ефекту на зменшення кашлю [середня різниця (MD) 0,73; 95% ДІ: від -0,78 до 2,24; P=0,34] зі значною гетерогенністю (P=0,03, I² =71%). Однак гетерогенність зумовлена одним дослідженням. Після виключення цього дослідження, застосування азитроміцину показало клінічно значуще покращення показника LCQ (MD 1,30; 95% ДІ: 1,15-1,46; P < 0,00001; I² = 0%). Крім того, не було виявлено суттєвої різниці в побічних ефектах, і застосування азитроміцину, ймовірно, мало менше побічних ефектів з боку центральної нервової системи при хронічних респіраторних захворюваннях з кашлем. Додавання перорального азитроміцину може призвести до значної користі при кашлі,

пов'язаному з хронічними респіраторними захворюваннями. Азитроміцин був безпечним для пацієнтів з кашлем.

Резистентність, тривала терапія та більше побічних реакцій зробили амоксицилін менш бажаним для лікування середнього отиту. Це дослідження мало на меті порівняти ефективність та безпеку азитроміцину та амоксициліну/клавуланату для лікування середнього отиту у дітей. Це дослідження було систематичним оглядом та метааналізом. Були проведені пошуки в базах даних PubMed, Cochrane Library та Google Scholar. Були включені порівняльні рандомізовані клінічні випробування між азитроміцином та амоксициліном/клавуланатом для лікування середнього отиту у дітей, опубліковані до 30 вересня 2019 року. Ризик систематичної помилки був оцінений, а дані були вилучені першим автором та перевірені другим автором. Мета-аналіз був проведений за допомогою програмного забезпечення STATA версії 16, для аналізу було використано статистичний метод Мантеля-Хензеля з коефіцієнтом шансів міри ефекту. Було виявлено 751 запис, і 14 досліджень відповідали вимогам для аналізу. У 12 дослідженнях азитроміцин мав еквівалентну клінічну ефективність, а в 2 – меншу, ніж у амоксициліну/клавуланату. Результати метааналізу не показали статистично значущої різниці в ефективності на користь амоксициліну/клавуланату після завершення лікування OR 0,75, 95% ДІ (0,62-0,91). При аналізі підгруп для дітей віком до 2 років (OR 0,96 95% ДІ (0,49-2,29)) та старше 2 років (OR 1,40 95% ДІ (0,93-2,11)), а також ефективності при подальшому спостереженні (OR 0,97 95% ДІ (0,83-1,15)) статистично значущої різниці не виявлено. Клінічні побічні ефекти частіше спостерігалися в групі амоксициліну/клавуланату, ніж у групі азитроміцину, зі статистично значущою різницею OR 0,46 95% ДІ (0,43-0,56). Азитроміцин можна порівняти з амоксициліном/клавуланатом для лікування середнього отиту у дітей, він є безпечнішим та переносимішим.

У багатоцентровому дослідженні лікування стрептококового фарингіту в амбулаторних пацієнтів безпеку та ефективність азитроміцину порівнювали з пеніциліном V. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для прийому азитроміцину 500 мг один раз у 1-й день, а потім 250 мг один раз на день протягом 4 днів, або пеніциліну V (V-Cillin K) 250 мг кожні 6 годин протягом 10 днів. Двісті сорок два пацієнти з 29 центрів були оцінені на 11-й день після участі в дослідженні. П'ятьох з 229 (2,2%) пацієнтів, які отримували азитроміцин, не можна було оцінити, оскільки їхні ізоляти бета-гемолітичних стрептококів групи А (БГСА) під час участі в дослідженні були стійкими до лікарського засобу. В обох групах лікування 99% пацієнтів клінічно одужали або їхній стан покращився. Ерадикація БГСА відбулася у 91% пацієнтів, які отримували азитроміцин, порівняно з 96% пацієнтів, які отримували пеніцилін ($p = 0,21$). З пацієнтів, у яких спостерігався рецидив БГСА, клінічні ознаки інфекції виникли у 3 з 13 (23%) пацієнтів, які отримували азитроміцин, та у 7 з 10 (70%) пацієнтів, які отримували пеніцилін. Побічні ефекти, зазвичай легкі або помірні шлунково-кишкові розлади, були значно частішими у пацієнтів, які отримували азитроміцин (16,6%), ніж у пацієнтів, які отримували пеніцилін (1,7%) ($p < 0,001$). Припинення лікування через побічні ефекти відбувалося з однаковою частотою в обох групах. Азитроміцин, здається, є безпечним та ефективним альтернативним методом лікування стрептококового фарингіту у дорослих амбулаторних пацієнтів.

У відкритому дослідженні триденний режим прийому азитроміцину (одноразова добова доза 10 мг/кг) порівнювали з десятиденним режимом прийому педіатричної суспензії амоксициліну (30 мг/кг/день, розділених на три прийоми; діти > 20 кг отримували 250 мг тричі на день) у 154 дітей (віком 2-12 років) з клінічним діагнозом гострого середнього отиту (13 рецидивуючих). Під час та після дослідження було проведено повну клінічну, бактеріологічну та лабораторну оцінку безпеки. З 77 пацієнтів, які отримували азитроміцин, 61 (79%) вважалися одужаними, у 15 (19%) спостерігалася покращення стану, а один (1%) не досяг результату, порівняно з 45 (58%) одужаними, 28 (36%) спостерігалася покращення стану, а чотири (5%) не досягли результату серед 77 пацієнтів, які отримували амоксицилін. Якщо виключити з аналізу 13 пацієнтів з рецидивуючим середнім отитом, азитроміцин виявився значно кращим за амоксицилін ($P = 0,003$). Частота побічних ефектів була низькою: лише два (3%) та три (4%) пацієнти повідомили про побічні ефекти при застосуванні азитроміцину та амоксициліну відповідно. Вони були шлунково-кишкового тракту та мали легкий або помірний

ступінь тяжкості, за винятком одного випадку тяжкої діареї в групі амоксициліну. Жодних відхилень, пов'язаних з лікуванням, у лабораторних тестах на безпеку не спостерігалось, і жоден пацієнт не припинив терапію. Таким чином, було показано, що триденний режим прийому азитроміцину є ефективнішим, ніж амоксицилін, і так само добре переноситься, як і амоксицилін, при лікуванні дітей з гострим середнім отитом.

Ефективність та безпеку азитроміцину та кларитроміцину порівнювали у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 380 дорослих пацієнтів з гострим середнім отитом, гострим синуситом або гострим стрептококовим фарингітом чи тонзилітом. Пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи, які отримували азитроміцин одноразово у дозі 500 мг на день протягом трьох днів або кларитроміцин у дозі 250 мг двічі на день протягом десяти днів. Загальна клінічна ефективність виявилася подібною в кожній групі лікування на 10-14 день, із задовільним результатом (одужання або покращення) у 95% пацієнтів, які отримували азитроміцин, та 96% пацієнтів, які отримували кларитроміцин. Бактеріологічна ефективність також була подібною: ерадикація збудника становила 94% та 95% ізолятів відповідно в групах азитроміцину та кларитроміцину. При середньому отиті задовільна клінічна відповідь спостерігалася у 97% пацієнтів у кожній групі лікування. Терапія азитроміцином призвела до клінічної відповіді на рівні 93% у пацієнтів з синуситом, з бактеріологічною ерадикацією у 93% пацієнтів. У двох пацієнтів (які були клінічно одужані) спостерігалися персистуючі патогени. Аналогічно, кларитроміцин досяг клінічної відповіді та бактеріологічної ерадикації у 95% та 92% пацієнтів із синуситом відповідно. Патогени персистували у двох пацієнтів із клінічним одужанням та в одному випадку клінічної невдачі. При фарингіті або тонзиліті *Streptococcus pyogenes* був успішно ерадикуваний у 95% пацієнтів в обох групах, а показники клінічного успіху становили 96% та 97% для азитроміцину та кларитроміцину відповідно. Жоден випадок клінічної невдачі не був пов'язаний зі збереженням інфекції *S. pyogenes*. Під час подальшого обстеження цієї діагностичної групи реінфекція сталася у трьох (8%) пацієнтів азитроміцину та одного (3%) пацієнта кларитроміцину, і всі пацієнти, крім одного, залишалися безсимптомними. Обидва лікарські засоби добре переносилися, причому 8,4% пацієнтів, які отримували азитроміцин, та 7,4% пацієнтів, які отримували кларитроміцин, повідомляли про побічні ефекти, переважно шлунково-кишкового тракту. Було зроблено висновок, що триденний курс азитроміцину був таким же ефективним і добре переносимим, як і десятиденний курс кларитроміцину у дорослих з гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів.

Ефективність, переносимість та безпеку азитроміцину та ко-амоксиклаву при лікуванні нетяжкого гострого верхньощелепного/етмоїдального синуситу порівнювали в рандомізованому відкритому клінічному дослідженні за участю 254 дорослих пацієнтів. Переважними збудниками були *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* (83 пацієнти). Азитроміцин призначали перорально 165 пацієнтам одноразово у добовій дозі 500 мг протягом 3 днів, а ко-амоксиклав (4:1) 89 пацієнтам у дозі 500 мг тричі на день протягом 10 днів. Загальний рівень клінічної відповіді становив 87,5% для азитроміцину та 83,7% для ко-амоксиклаву під час подальшого спостереження (21-28 день). Мікробіологічна відповідь на обидва лікарські засоби була доброю, лише у п'яти пацієнтів у кожній групі спостерігалася персистуюча інфекція після лікування. Обидва лікарські засоби добре переносилися та викликали подібну частоту побічних ефектів, які здебільшого були шлунково-кишкового тракту. Азитроміцин був таким же ефективним і добре переносився, як і коамоксиклав, а його коротший та простіший режим дозування може запропонувати переваги у дотриманні режиму лікування та вартості.

На основі даних, отриманих з безпеки та ефективності азитроміцину, співвідношення ризику/користі не перевищує прийнятних значень. Тому компанія вважає, що використання цього лікарського засобу є безпечним та ефективним.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Вагітність

Оскільки немає достатніх даних щодо застосування азитроміцину вагітними жінками, не рекомендується застосовувати азитроміцин під час вагітності; його слід застосовувати під час

вагітності лише тоді, коли користь для матері переважає ризик для плода.

Грудне вигодовування

Повідомлялося, що азитроміцин проникає в грудне молоко людини, але немає адекватних та добре контрольованих клінічних досліджень у жінок, що годують грудьми, які б характеризували фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини. Азитроміцин слід застосовувати жінкам, що годують грудьми, лише тоді, коли користь для матері переважає ризик для дитини, яку годують грудьми.

Фертильність

У дослідженнях фертильності, проведених на щурах, спостерігалось зниження рівня вагітності після введення азитроміцину. Значення цього висновку для людей невідоме.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

| Важливі ідентифіковані ризики | Що відомо | Запобігання |
|--|--|--|
| Гіперчутливість | <p>Протипоказаний при гіперчутливості до азитроміцину, еритроміцину, будь-яких макролідних або кетолідних антибіотиків або до будь-якої з допоміжних речовин.</p> <p><i>Алергічні реакції.</i> У рідкісних випадках повідомлялося, що азитроміцин спричиняв серйозні алергічні реакції (рідко летальні), такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій спричиняли рецидивні симптоми та вимагали тривалішого спостереження та лікування.</p> | <p>Пацієнтам, які мають алергію на азитроміцин або будь-який інший макролідний антибіотик, такий як еритроміцин або кларитроміцин, або на будь-який інший інгредієнт цього лікарського засобу, не слід приймати цей лікарський засоби. Якщо пацієнт підозрює гіперчутливість (алергічні реакції), йому слід припинити прийом азитроміцину та звернутися до лікаря. Симптомами серйозної алергічної реакції, що потребують негайної медичної допомоги, є, наприклад, раптова задишка, утруднене дихання, набряк повік, обличчя або губ, висип або свербіж (особливо по всьому тілу) та низький артеріальний тиск.</p> |
| Тривала реполяризація серця та подовження інтервалу QT | <p>При лікуванні іншими макролідами спостерігалася подовжена серцева реполяризація та інтервал QT, що збільшує ризик розвитку серцевої аритмії та <i>torsade de pointes</i>. Подібний ефект при застосуванні азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації.</p> | <p>Азитроміцин слід призначати з обережністю таким пацієнтам:</p> <ul style="list-style-type: none">• пацієнтам з вродженим або документально підтвердженим набутим подовженням інтервалу QT;• одночасне застосування інших активних речовин, що, як відомо, подовжують інтервал QT, таких як антиаритмічні засоби класів IA (хінідин та прокаїнамід) та III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд та терфенадин, антипсихотичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;• пацієнтам з електролітними порушеннями, особливо у випадках гіпокаліємії та гіпомагніємії; |

| | | |
|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • пацієнтам з клінічно значущою брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю. |
| Діарея, пов'язана з <i>Clostridium difficile</i> (CDAD) | <p>Випадки діареї, пов'язаної з <i>Clostridium difficile</i> (CDAD), спостерігалися при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, і можуть варіюватися за тяжкістю від легкої діареї до фатального коліту. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстої кишки, що призводить до надмірного росту <i>C. difficile</i>.</p> <p><i>C. difficile</i> продукує токсини А та В, які сприяють розвитку CDAD. Штами <i>C. difficile</i>, що продукують гіпертоксин, спричиняють підвищену захворюваність та смертність, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії та можуть вимагати колектомії. CDAD слід враховувати у всіх пацієнтів, у яких виникла діарея після застосування антибіотиків. Необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки повідомлялося про виникнення CDAD протягом 2 місяців після застосування антимікробних засобів.</p> | Якщо під час або після лікування виникне діарея або рідкий стілець, слід негайно звернутися до лікаря. |

Важливі потенційні ризики

| Ризик | Що відомо |
|---|---|
| Взаємодія лікарських засобів з похідними ріжків | У пацієнтів, які отримують похідні ерготаміну, ерготизм може спричинити супутнє застосування деяких макролідних антибіотиків. Даних щодо можливості взаємодії між похідними ерготаміну та азитроміцином немає. Однак, через теоретичну можливість ерготизму, азитроміцин та похідні ріжків не слід застосовувати одночасно. Супутнє застосування похідних ріжків та азитроміцину теоретично може спричинити ерготизм, тому їх спільне застосування не рекомендується. |
| Порушення функції печінки | Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, лікарські засоби не слід застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. Дослідження щодо лікування азитроміцином у таких пацієнтів не проводилися. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід з обережністю застосовувати азитроміцин пацієнтам зі значним захворюванням печінки. При застосуванні азитроміцину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що потенційно призводить до небезпечної для життя печінкової недостатності. Деякі пацієнти могли мати вже існуюче |

| | |
|--|--|
| | захворювання печінки або приймати інші гепатотоксичні лікарські засоби. У разі появи ознак та симптомів порушення функції печінки, таких як швидко розвивається астения, пов'язана з жовтяницею, темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія, слід провести печінкові проби/дослідження. Прийом азитроміцину слід припинити, якщо виникла дисфункція печінки. |
|--|--|

Відсутня інформація

| Відсутня інформація | Що відомо |
|--|--|
| Застосування під час вагітності, годування груддю та вплив на фертильність | <p><u>Вагітність</u> Враховуючи відсутність достатніх даних щодо застосування азитроміцину вагітними жінками, не рекомендується застосовувати азитроміцин під час вагітності; його слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли користь для матері переважає ризик для плода.</p> <p><u>Лактація</u> Повідомлялося, що азитроміцин проникає в грудне молоко людини, але немає адекватних та добре контрольованих клінічних досліджень у жінок, що годують грудьми, які б характеризували фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини. Азитроміцин слід застосовувати жінкам, що годують грудьми, лише тоді, коли користь для матері переважає ризик для дитини, яку годують грудьми.</p> <p><u>Фертильність</u> У дослідженнях фертильності, проведених на щурах, спостерігалось зниження рівня вагітності після введення азитроміцину. Значення цього висновку для людей невідоме.</p> |

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Як і всі лікарські засоби, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, хоча вони проявляються не у всіх.

Як і у випадку з усіма ліками, у деяких людей може бути алергія на розчин для ін'єкцій.

Якщо у вас алергія, реакція виникне невдовзі після використання лікарського засобу. Якщо у вас виникне алергічна реакція або почервоніння, печіння, біль, свербіж чи набряк посилюються, припиніть використання цього лікарського засобу та негайно повідомте про це свого лікаря.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

| Версія | Дата | Проблема безпеки | Коментар |
|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Не застосовно | Не застосовно | Не застосовно | Не застосовно |

