

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕРИТРОМІЦИН

(ERYTHROMYCIN)

Склад:

діюча речовина: еритроміцин;

1 таблетка містить еритроміцину – 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, білого або майже білого, або білого із жовтуватим відтінком кольору, з двоопуклою поверхнею. Допускаються ледве помітні вкраплення.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Еритроміцин. Код АТХ J01F A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еритроміцин – макролідний антибіотик бактеріостатичної дії. У великих концентраціях і відносно до високочутливих мікроорганізмів може мати бактерицидний ефект. Проникає крізь клітинну мембрану бактерій і оборотно зв'язується з субодиницею 50S бактеріальних рибосом; гальмує транслокацію пептидів з акцепторної ділянки рибосоми до донорської, перешкоджаючи подальшому синтезу білка.

Активний відносно грампозитивних бактерій: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Listeria monocytogenes*; грамнегативних бактерій: *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, деяких штамів *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, а також відносно *Entamoeba histolytica*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*.

До дії еритроміцину стійкі грамнегативні палички: кишкова, синьогнійна, а також шигели, сальмонели.

Фармакокінетика.

Всмоктується у травному тракті, при цьому швидкість всмоктування залежить від індивідуальних особливостей організму. Біодоступність становить 30-65 %. Максимальна концентрація у крові відзначається через 2 години після прийому. Розподіляється у більшості тканин і рідин організму, проникає крізь плацентарний бар'єр і в грудне молоко.

Зв'язування з білками плазми становить 70-90 %. Метаболізується у печінці, частково – з утворенням неактивних метаболітів. Значна частина еритроміцину виводиться з організму з жовчю і тільки 2-5 % – у незміненому стані із сечею. Період напіввиведення – 1,4-2 години при нормальній функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції дихальних шляхів, у тому числі атипова пневмонія, інфекції ЛОР-органів (тонзиліт, отит, синусит), гнійно-запальні захворювання шкіри та її придатків, еритразма, дифтерія, гонорея, сифіліс, лістеріоз, хвороба легіонерів, інфекції у стоматології та офтальмології, інфекції, спричинені мікроорганізмами, стійкими до бета-лактамних антибіотиків, пеніциліну, тетрацикліну, левоміцетину, хлорамфеніколу, стрептоміцину.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еритроміцину або до будь-якого компонента препарату, до макролідів;
- тяжка печінкова недостатність;
- наявність в анамнезі пацієнта подовження інтервалу QT (вродженого або набутого, підтвердженого документально) або шлуночкової аритмії серця, включаючи «torsade de pointes»;
- порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпомagneзіємія – через ризик подовження інтервалу QT);
- одночасне застосування з симвастатином, домперидоном, толтероидом, мізоластином, амисульпридом, терфенадином, астемізолом, пімозидом або цизапридом, ерготаміном та дигідроерготаміном;
- одночасне застосування з ломітапідом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказано сумісне застосування еритроміцину з:

- *астемізолом або терфенадином, цизапридом, кларитроміцином, пімозидом*: підвищується ризик розвитку кардіотоксичності: подовження інтервалу QT, тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі аритмій типу «torsade de pointes», зупинки серця;
- *ерготаміном або дигідроерготаміном*: можливі реакції гострої токсичності зі спазмом судин, дизестезією (еритроміцин пригнічує метаболізм ерготаміну та дигідроерготаміну, посилюючи пов'язаний з ерготаміном спазм судин).

Біотрансформація еритроміцину відбувається головним чином у печінці з участю системи цитохрому P450. Еритроміцин внаслідок впливу на активність цитохрому P450 взаємодіє з такими препаратами:

- *теофіліном, амінофіліном, кофеїном*: підвищує їх концентрацію у сироватці крові та токсичність – необхідне зниження доз цих препаратів та контроль їх концентрації у сироватці крові. Повідомлялося, що при пероральному застосуванні еритроміцину одночасно з теофіліном спостерігається значне зниження концентрації еритроміцину в сироватці крові. Це зниження може призвести до субтерапевтичних концентрацій еритроміцину;
- *дигоксином*: підвищує абсорбцію і концентрацію його у сироватці крові;
- *циклоспорином*: підвищує концентрацію і підсилює його нефротоксичність;
- *карбамазепіном*: еритроміцин здатний знижувати його печінковий метаболізм, що дозволяє знижувати дозу карбамазепіну до 50 % при одночасному застосуванні препаратів;
- *препаратами, що індукують CYP3A4 (такі як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя)*: можуть індукувати метаболізм еритроміцину. Це може призвести до субтерапевтичного рівня еритроміцину в крові та зниження його ефекту. Індукція зменшується поступово протягом двох тижнів після припинення лікування індукторами CYP3A4. Еритроміцин не слід застосовувати протягом двох тижнів після лікування індукторами CYP3A4;
- *кортикостероїдами*: **потрібна обережність при одночасному застосуванні еритроміцину з системними та інгаляційними кортикостероїдами, які в основному метаболізуються CYP3A, у зв'язку з можливим підвищенням системної експозиції кортикостероїдів. Слід ретельно спостерігати за виникненням побічних реакцій у пацієнтів у разі одночасного застосування системних кортикостероїдів;**
- *фенітоїном, альфентанілом, метилпреднізолоном, бензодіазепінами (такими як триазолам, алпразолам, мідазолам), гексобарбіталом, вальпроєвою кислотою, такролімусом, рифабутиним, зопіклоном, бромокриптином, каберголіном*: підвищує концентрацію та підсилює їх токсичність – необхідна корекція доз цих препаратів;
- *дизопірамідом, хінідином, прокаїнамідом*: може подовжувати інтервал QT або спричиняти шлуночкову тахікардію;
- *пероральними контрацептивами*: збільшує ризик їх гепатотоксичності, зменшує їх ефективність, втручаючись у бактеріальний гідроліз стероїдних кон'югатів у кишечнику і тим самим реабсорбуючи некон'югований стероїд, в результаті цього в плазмі рівень активного стероїду може знижуватися;

- *протигрибковими препаратами*: можливий розвиток кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, зупинка серця. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане;
- *антикоагулянтами (варфарин, ацетокумарол)*: посилює їх ефекти, які більше виражені у людей літнього віку. Тому слід постійно контролювати протромбіновий час; повідомлялося про посилення антикоагулянтних ефектів при одночасному застосуванні еритроміцину та перорального антикоагулянту *ривароксабану*;
- *інгібіторами HMG-CoA-редуктази*: еритроміцин протипоказаний пацієнтам, які отримують інгібітори HMG-CoA-редуктази *ловастатин* і *симвастатин* (див. розділ «Протипоказання»). Повідомлялося, що еритроміцин підвищує концентрацію інгібіторів HMG-CoA-редуктази в плазмі крові. Також повідомлялося про рідкісні випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які приймали ці лікарські засоби одночасно;
- *ломітапідом*: одночасне застосування з еритроміцином протипоказане через можливість значного підвищення рівня трансаміназ (див. розділ «Особливості застосування»);
- *силденафілом (віагра)*: посилює його системну дію – необхідне зменшення дози силденафілу;
- *блокаторами кальцієвих каналів*, такими як *фелодипін*, *верапаміл*: сповільнює елімінацію та посилює їх ефект. Були повідомлення про виникнення гіпотензії, брадіаритмії, лактатацидозу при одночасному прийомі їх з еритроміцином;
- *зафірлукастом*: зменшує його концентрацію у плазмі крові;
- *сульфаніламидами, тетрацикліном, стрептоміцином*: посилення дії еритроміцину;
- *колхіцином, вінбластином*: повідомлялося про токсичність при взаємодії з еритроміцином;
- *циметидином*: збільшення ризику його токсичності, у тому числі оборотної глухоти;
- *леводопою (у поєднанні з карбідопою)*: можливе інгібування абсорбції карбідопи та зниження рівня леводопи у плазмі крові. У разі такої комбінації необхідно проводити моніторинг клінічної картини. Можлива корекція дози леводопи;
- *бактерицидними бета-лактамними антибіотиками (наприклад, пеніциліном, цефалоспорином)*: існує антагонізм *in vitro* між еритроміцином та бактерицидними бета-лактамними антибіотиками;
- *кліндаміцином, лінкоміцином та хлорамфеніколом*: еритроміцин протидіє їх ефектам, також ці препарати інактивують еритроміцин, тому їх не можна застосовувати разом з еритроміцином. Це ж стосується *стрептоміцину, тетрациклінів та колістину*;
- *препаратами, що підвищують кислотність шлункового соку*, а також з *кислими напоями*: не можна застосовувати разом, оскільки вони інактивують еритроміцин;
- *інгібіторами протеази*: при одночасному застосуванні еритроміцину та інгібіторів протеази спостерігається пригнічення розпаду еритроміцину;
- ***гідроксихлорохіном і хлорохіном*: еритроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, що отримують ці лікарські засоби, які, як відомо, подовжують інтервал**

QT, через можливість індукції серцевої аритмії та серйозних несприятливих серцево-судинних явищ.

Препарат може впливати на результати визначення рівня катехоламінів у сечі, проведені флюорометричним методом.

Особливості застосування.

Перед застосуванням еритроміцину слід зібрати докладний анамнез пацієнта, що стосується реакцій підвищеної чутливості до еритроміцину, інших макролідів або до інших алергенів. Повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP). Якщо у зв'язку з застосуванням еритроміцину розвивається реакція підвищеної чутливості, слід негайно припинити застосування препарату і розпочати симптоматичне лікування. Лікарі повинні зважати на те, що рецидив алергічних симптомів може відбутися при припиненні симптоматичної терапії.

Перед застосуванням препарату доцільно визначити збудника захворювання для зменшення ризику розвитку стійких форм бактерій. Але лікування еритроміцином можна розпочинати

до проведення антибіотикограми, після одержання якої продовжити лікування або провести відповідну заміну препарату.

При застосуванні препаратів еритроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищення рівня «печінкових» ферментів у сироватці крові, гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з/без жовтяниці. Еритроміцин виводиться головним чином печінкою, тому слід з обережністю призначати його пацієнтам із порушенням печінкової функції, з жовтяницею в анамнезі або пацієнтам, які лікуються потенційно гепатотоксичними ліками. Під час тривалого лікування препаратом або при прийомі великих доз необхідно контролювати функцію печінки.

У пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю, у пацієнтів літнього віку з огляду на вікові зміни функції печінки та/або нирок підвищується ризик розвитку ототоксичного ефекту.

У пацієнтів, які отримували макроліди, включаючи еритроміцин, спостерігали подовження інтервалу QT, що відображає вплив на реполяризацію серця та створює ризик розвитку серцевої аритмії, в т.ч. «torsade de pointes», інколи з летальним наслідком.

Еритроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з ішемічною хворобою серця, вираженою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією, пацієнтам (особливо літнього віку), які одночасно приймають інші лікарські засоби, пов'язані із подовженням інтервалу QT.

Епідеміологічні дослідження, що вивчали ризик несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів, показали різні результати. Деякі обсерваційні дослідження виявили невеликий короточасний ризик виникнення аритмії, інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності, пов'язаних з макролідами, включаючи еритроміцин. Враховуючи ці результати, лікарю перед призначенням еритроміцину слід оцінити користь та ризики лікування препаратом.

Через ризик розвитку таких побічних реакцій, як подовження інтервалу QT на ЕКГ, розвиток шлуночкових аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії та аритмії типу «torsade de pointes»

препарат з обережністю призначають пацієнтам з аритміями в анамнезі.

Необхідно проводити контроль за пацієнтами з бронхіальною астмою, які приймають теофілін та еритроміцин, у тому числі оцінювати рівень теофіліну в крові для уникнення інтоксикації.

Препарат може підсилювати симптоми захворювання у хворих з *myasthenia gravis*.

У тяжких хворих, які приймають одночасно з еритроміцином ловастатин, спостерігалися випадки рабдоміолізу з/без ниркової недостатності. Тому при необхідності призначення комбінованого лікування ловастатином або іншими інгібіторами HMG-CoA редуктази та еритроміцином необхідно ретельно оцінювати співвідношення користь/ризик, спостерігати за появою таких симптомів, як біль у м'язах, слабкість, та контролювати рівні креатинкінази та трансаміназ у сироватці крові.

Лікування антибактеріальними препаратами призводить до порушення нормальної флори товстого кишечника та може спричинити надмірний ріст резистентних штамів *Clostridium difficile*, токсини яких є основною причиною виникнення псевдомембранозного коліту. Псевдомембранозний коліт виникає як безпосередньо під час прийому препарату, так і протягом 2 місяців після завершення антибактеріальної терапії. Про випадки розвитку псевдомембранозного коліту від легкої форми до такої, що становить загрозу життю, повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів. Тому важливо враховувати можливість псевдомембранозного коліту у пацієнтів з діареєю після прийому антибактеріальних препаратів. У легких випадках зазвичай достатньо відмінити препарат, у тяжких – слід призначати метронідазол або ванкоміцин. Протипоказаний прийом засобів, що уповільнюють перистальтику кишечника.

Тривале або повторне застосування еритроміцину, як і інших антибактеріальних препаратів, може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, зокрема грибків. Якщо в процесі лікування розвивається суперінфекція, прийом еритроміцину необхідно припинити та застосувати відповідні заходи.

При лікуванні сифілісу у вагітних необхідно враховувати, що у плода препарат не досягає терапевтичних концентрацій, тому після народження дитини слід призначати пеніцилін немовлятам, матері яких застосовували еритроміцин.

Повідомлялося про гіпертрофічний пілоростеноз у дітей (IHPS), що виникає у немовлят після терапії еритроміцином. Епідеміологічні дослідження, що включають дані метааналізів, припускають збільшення в 2-3 рази ризику виникнення IHPS, особливо протягом перших 14 днів життя. Наявні дані свідчать про ризик 2,6 % (95 % ДІ: 1,5-4,2 %) після впливу еритроміцину протягом цього періоду часу. Ризик IHPS у загальній популяції становить 0,1-0,2 %.

Препарат може спотворювати результати визначення рівня катехоламінів у сечі, проведених флюорометричним методом.

Препарати, що підвищують кислотність шлункового соку, і кислі напої інактивують еритроміцин. Еритроміцин не можна запивати молоком і молочними продуктами.

Препарат містить у своєму складі натрій (натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат), що слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Наявні результати епідеміологічних досліджень ризику виникнення серйозних вроджених вад розвитку при застосуванні макролідів, включаючи еритроміцин, під час вагітності суперечливі. В деяких обсерваційних дослідженнях на людях повідомлялося про серцево-судинні вади розвитку після впливу лікарських засобів, що містять еритроміцин, на ранніх термінах вагітності.

Препарат проникає через плаценту, але концентрація у сироватці крові плода низька.

Повідомлялося, що застосування макролідних антибіотиків матерями протягом 10 тижнів після пологів підвищує ризик розвитку гіпертрофічного пілоростенозу у немовлят (IHPS).

Еритроміцин слід застосовувати жінкам під час вагітності лише в разі крайньої необхідності.

Еритроміцин проникає в грудне молоко, тому на період лікування годування груддю слід припинити.

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

Враховуючи наявність побічних реакцій (запаморочення, галюцинації, судоми, сплутаність свідомості, оборотна втрата слуху), при лікуванні препаратом необхідно утримуватись від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу встановлювати індивідуально, залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, чутливості збудника.

Застосовувати всередину за 1-1,5 години до або через 2-3 години після їди.

Дорослим по 200-500 мг 4 рази на добу; найвища разова доза – 500 мг, добова – 2 г.

Дітям: від 30 до 50 мг/кг маси тіла на добу, розподілених на 4 прийоми через кожні 6 годин;

віком від 3 до 6 років – 500-700 мг на добу;

віком від 6 до 8 років – 700 мг на добу;

віком від 8 до 14 років – до 1 г на добу, розподілити добову дозу на 4 прийоми;

віком від 14 років – доза для дорослих.

Пацієнтам літнього віку не потрібна зміна дозування; рекомендується спостереження за функцією печінки у зв'язку з можливим її порушенням у цій віковій групі.

Курс лікування – 5-14 днів, після зникнення симптомів захворювання препарат застосовувати

ще протягом 2 днів.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 3 років згідно рекомендаціям, зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, діарея і відчуття дискомфорту у ділянці шлунка; порушення функції печінки, можливо, до гострої печінкової недостатності; втрата слуху, шум у вухах, запаморочення (особливо у хворих з нирковою та/або печінковою недостатністю).

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля, симптоматичне лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз і форсований діурез не ефективні.

Побічні реакції.

Кров та лімфатична система: агранулоцитоз, еозинофілія.

Серцева система: подовження інтервалу QT на ЕКГ, відчуття серцебиття, шлуночкові аритмії, в тому числі шлуночкова тахікардія, шлуночкова фібриляція та аритмія типу «torsade de pointes», зупинка серця.

Органи слуху та рівноваги: зниження слуху та/або шум у вухах, який зникає після відміни препарату. Були окремі повідомлення про оборотну втрату слуху, головним чином у пацієнтів з нирковою недостатністю та у пацієнтів, які отримували високі дози еритроміцину (понад 4 г/добу).

Травний тракт: найчастішими побічними реакціями при застосуванні пероральних препаратів еритроміцину є шлунково-кишкові розлади, що залежать від дози. Повідомлялося про такі реакції: біль в епігастрії, нудота, блювання, діарея, панкреатит, анорексія, гіпертрофічний пілоростеноз у дітей. Рідко повідомлялося про виникнення псевдомембранозного коліту.

Загальні порушення та порушення у місці введення: біль у грудях, лихоманка, нездужання.

Гепатобіліарна система: холестатичний гепатит, жовтяниця, печінкова дисфункція, гепатомегалія, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний гепатит.

Імунна система: алергічні реакції, включаючи реакції анафілаксії, у т.ч. анафілактичний шок.

Дослідження: підвищення рівня «печінкових» ферментів у сироватці крові.

Нервова система: надходили окремі повідомлення про транзиторні побічні реакції центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, запаморочення, кошмарні сновидіння, однак причинно-наслідковий зв'язок достовірно не було встановлено.

Психічні розлади: галюцинації.

Органи зору: мітохондріальна оптична нейропатія.

Сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит.

Шкіра та підшкірна клітковина: висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка, екзантема, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема; гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP).

Судинна система: гіпотензія.

Інфекції та паразитарні захворювання: під час довготривалого або повторного курсу лікування еритроміцином може розвинути суперінфекція, спричинена стійкими до препарату бактеріями.

*Інше: ефекти, зумовлені хіміотерапевтичною дією: кандидоз порожнини рота, кандидоз піхви; поява симптомів міастенічного синдрому/загострення існуючої *myasthenia gravis*.*

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.