ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОРМАКС

(ORMAX)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 капсула містить азитроміцину (у формі дигідрату) 250 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

оболонка капсули містить:

корпус: желатин, титану діоксид (Е 171);

кришка: желатин, титану діоксид (Е 171), індиготин (Е 132);

маркування на кришку: барвник синій.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 1 з корпусом білого кольору, кришкою синього кольору і маркуванням темно-синього кольору.

Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин – представник нової генерації макролідних антибіотиків, належить до підгрупи азалідів. Антибактеріальна дія препарату зумовлена блокуванням біосинтезу білків чутливих до нього мікроорганізмів шляхом зв’язування із 50S-субодиницями рибосом та пригнічення транслокації пептидів. До препарату чутливі: *Streptococcus pneumoniae (пеніцилінчутливий), Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus (метицилінчутливий), H. influenzae,*

H. parainfluenzae, M. catarrhalis, Pasteurella multocida, Clostridium perfringens, Legionella pneumophila, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp., Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae. Види мікроорганізмів, для яких набута резистентність може бути проблемною: *Streptococcus pneumoniae* з проміжною чутливістю до пеніциліну та пеніцилінрезистентний. Резистентні організми: повна перехресна резистентність існує у *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis*, група бактероїдів *Bacteroides fragilis, Staphylococcus* MRSA та MRSE (метицилінрезистентний стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів, чутливість до азитроміцину у таких видів є рідкісною).

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

Фармакокінетика.

Після перорального прийому азитроміцин добре всмоктується і швидко розподіляється в організмі. Максимальна концентрація у крові виявляється приблизно через 2-3 години, біодоступність азитроміцину становить приблизно 37 %. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. Концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв’язування препарату з тканинами. Зв’язування з білками сироватки крові є варіабельним залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл. Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів. Приблизно 12 % внутрішньовенно введеної дози азитроміцину виділяються незміненими із сечею упродовж наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину виявляються у жовчі людини. Також у жовчі виявляються 10 метаболітів, що утворюються за допомогою N- та О-деметилювання, гідроксилювання кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладінози кон’югату. Метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м’яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis.*

Протипоказання.

Підвищена чутливість 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалося змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувалися на 25 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому антациду.

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

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

Дигоксин. Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Відповідно, у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрацій дигоксину в сироватці крові.

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

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

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної взаємодії, що спостерігається при застосуванні еритроміцину та інших макролідів. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Існують дані про проведення фармакокінетичних досліджень застосування оригінального азитроміцину і наступних препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому Р450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину 10 мг на добу та азитроміцину 500 мг на добу не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування HMG CoA-редуктази). Проте в постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які застосовували азитроміцин зі статинами.

Карбамазепін. Азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циметидин. Зміни фармакокінетики азитроміцину при одноразовому застосуванні циметидину за 2 години до застосування азитроміцину були відсутні.

Пероральні антикоагулянти кумаринової групи. Повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумарин-подібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу та міжнародного нормалізаційного відношення.

Циклоспорин. У фармакокінетичному дослідженні за участю здорових добровольців, які отримували пероральну дозу азитроміцину 500 мг/добу упродовж 3 днів, а потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину. Деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих препаратів. Якщо комбіноване застосування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Ефавіренц. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг та щоденне застосування ефавіренцу по 400 мг протягом 7 днів не спричиняло будь-якої суттєвої 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 спостерігалося клінічно незначне зниження C_{max} азитроміцину на 18 %.

Індинавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняло статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймали у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон. Азитроміцин не виявляв значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину 1200 мг і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалося, відповідно, немає потреби у регулюванні дози.

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

Силденафіл. Немає доказів впливу застосування азитроміцину по 500 мг на добу протягом 3 днів на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного метаболіту в осіб чоловічої статі.

Терфенадин. Не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати у комбінації з терфенадином.

Теофілін. Азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну.

Тріазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг у перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг тріазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники тріазоламу.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одночасне застосування триметоприму/сульфометоксазолу 160/800 мг упродовж 7 днів та азитроміцину 1200 мг на 7-му добу не виявило суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму чи сульфометоксазолу. Концентрації азитроміцину також не змінювалися.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках – з летальним наслідком), дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Деякі з цих реакцій мали рецидивуючий характер і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту при прийомі азитроміцину, що спричиняє небезпечні для життя порушення функції печінки. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби. Необхідно проводити функціональні печінкові тести у випадку розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією. У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Ріжки. У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків спричиняє швидкий розвиток ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки. При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювалася від слабко 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* продукує токсини А та В, які спричиняють розвиток CDAD. Штами *C. difficile,* що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів із діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялося, CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової

фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалося 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що підвищували ризик розвитку серцевої аритмії, у тому числі тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsades de pointes*), спостерігалися 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:

· із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;

· які в даний момент застосовують інші лікарські засоби, що пролонгують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класів IA (хінідин та прокаїнамід) і III (аміодарон, соталол, дофетилід), цизаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид, антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;

· із порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;

· з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія гравіс. Повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які застосовували азитроміцин.

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококової інфекції у ротоглотці, але немає даних, що демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці ревматичної атаки. Антимікробний препарат з антианаеробною активністю необхідно застосовувати у комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

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

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Азитроміцин проникає крізь плаценту, однак доказів токсичного впливу на плід у дослідженнях оригінального азитроміцину на тваринах не було отримано. Проте адекватних та добре контрольованих досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам немає. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин не завжди відповідають такому ж ефекту у людини, азитроміцин слід призначати у період вагітності лише за життєвими показаннями.

Годування груддю. Азитроміцин проникає у грудне молоко, проте відсутні відповідні та

контрольовані дослідження фармакокінетики екскреції. Азитроміцин можна застосовувати у період годування груддю лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність. Існують дослідження на щурах, згідно з якими показане зниження показника вагітності після введення азитроміцину. Релевантність цих даних щодо людини невідома.

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

Немає даних, що азитроміцин може погіршувати здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами, але слід врахувати можливість розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

Спосіб застосування та дози.

Капсули препарату приймати внутрішньо 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. У разі пропуску прийому препарату пропущену дозу необхідно прийняти якомога швидше, а наступну дозу препарату приймати через 24 години.

Дорослі та діти з масою тіла більше 45 кг.

При *інфекціях дихальних шляхів, ЛОР-органів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми)* азитроміцин застосовувати по 500 мг (2 капсули) 1 раз на добу протягом 3 днів. Загальна лікувальна доза становить 1500 мг.

При *інфекціях, що передаються статевим шляхом,* пацієнтам призначати 1 г (4 капсули) препарату одноразово.

При *мігруючій еритемі:* 1 раз на добу протягом 5 днів, 1-й день 1 г (4 капсули по 250 мг), потім по 500 мг (2 капсули) з 2-го по 5-й день.

Для осіб *літнього віку* немає необхідності змінювати дозу препарату. 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, у тому числі *torsades de pointes.*

Пацієнти із порушеннями функції нирок. У пацієнтів з незначною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Азитроміцин необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Пацієнти із порушеннями функції печінки. Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Немає даних щодо лікування таких пацієнтів.

Діти. Азитроміцин у формі капсул можна призначати дітям з масою тіла більше 45 кг.

Передозування.

Симптоми.

При передозуванні азитроміцину спостерігаються виражені нудота, блювання, діарея, біль у ділянці живота, оборотна втрата слуху.

Лікування.

Прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримуючих лікувальних заходів.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості, анафілактичні реакції.

З боку обміну речовин: анорексія.

З боку психіки: нервозність, безсоння, ажитація, агресивність, неспокій, делірій, галюцинації, тривога.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія, непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія.

З боку органів зору: зорові розлади, погіршення зору.

З боку органів слуху: порушення слуху, вертиго, погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах.

З боку серця: пальпітація, тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsades de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження інтервалу QT на ЕКГ.

З боку судин: припливи, артеріальна гіпотензія.

З боку респіраторної системи: диспное, носова кровотеча.

З боку травного тракту: діарея, здуття живота, часті рідкі випорожнення, блювання, біль у животі, нудота, гастрит, запор, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини,

панкреатит, зміна кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність (що рідко призводить до летального наслідку), гепатит, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами.

З боку скелетно-м'язової системи: остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї, артралгія.

З боку сечовидільної системи: дизурія, біль у нирках, гостра ниркова недостатність, інтерстиційний нефрит.

З боку статевої системи: маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

Загальні порушення та місцеві реакції: біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, підвищена втомлюваність, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Лабораторні показники: знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлоридів, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонатів, відхилення рівня натрію.

Ураження та отруєння: ускладнення після процедури.

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6 капсул у пластиковому контейнері білого кольору, закупореному пластиковою кришкою з контролем першого відкриття в пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 21027, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25.

Тел. 38(0432)52-30-36.

E-mail: trade@sperco.com.ua.

www.sperco.ua