

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ХЕМОМІЦИН®
(HEMOMYCIN)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 таблетка містить азитроміцину 500 мг (у формі азитроміцину дигідрату);

допоміжні речовини: целюлоза силікатна мікрокристалічна, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (Е 171), коповідон, етилцелюлоза, макрогол 6000, індигокармін (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.
Код АТСJ01F A10.

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), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, інших макролідних або кетолідних антибіотиків, до будь-якої допоміжної речовини.
- Пацієнтам з тяжкою формою печінкової недостатності.

Спосіб застосування та дози.

Хемоміцин® слід застосовувати 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку, і діти з масою тіла більше 45 кг.

При інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми): 500 мг (1 таблетка за 1 прийом) на добу протягом 3 днів.

При мігруючій еритемі: 1 раз на добу протягом 5 днів, в перший день - 1 г (2 таблетки по 500 мг), з другого по п'ятий день - по 500 мг (1 таблетка).

При інфекціях, що передаються статевим шляхом: 1 г одноразово (2 таблетки по 500 мг).

У разі однократного пропуску прийому Хемоміцину®, пропущену дозу належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалом у 24 години.

У людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну > 40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв. Відповідно, слід з обережністю застосовувати Хемоміцин® таким пацієнтам.

Печінкова недостатність

У пацієнтів з легкою та середньою формами печінкової недостатності немає необхідності змінювати дозування (дивись розділ «Особливості застосування»).

Препарат протипоказаний до застосування пацієнтам з тяжкою формою печінкової недостатності (дивись розділ «Протипоказання»).

Побічні реакції.

Азитроміцин добре переноситься, з низькою частотою побічних реакцій.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: тромбоцитопенія, зміни вмісту калію у крові.

У клінічних дослідженнях були поодинокі повідомлення про періоди транзиторної слабо вираженої нейтропенії. Однак причинний зв'язок з лікуванням не був підтверджений.

З боку психіки: агресивність, неспокій, тривога, нервозність, психомоторна гіперактивність.

З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, сонливість, підвищена втомлюваність, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), агевзія, дисгевзія, анозмія; парестезії, астенія, безсоння, гіпестезії.

З боку органів слуху: повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють пошкодження слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про порушення слуху, виникнення глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість із цих проблем мали оборотний характер.

З боку органів зору: порушення зору.

Порушення з боку серцевої діяльності: повідомлялося про сильне серцебиття, пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует», аритмію, пов'язану зі шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Були повідомлення про подовження інтервалу QT на електрокардіограмі і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми); рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, диспепсія; спотворення смаку та відчуття запахів; запор, зміна кольору язика, панкреатит. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт.

З боку печінки та жовчного міхура: повідомлялося про печінкову недостатність, гепатит, фульмінантний гепатит та холестатичну жовтяницю, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки, а також про поодинокі випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки, що у поодиноких випадках призводило до летального наслідку.

З боку шкіри: алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання, фоточутливість; ангіоневротичний набряк, кропив'янка і світлочутливість; серйозні шкірні реакції, а саме – поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія, міастенія гравіс.

З боку сечовивідної системи: інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: вагінальна інфекція.

Системні порушення: анафілаксія, включаючи набряк (призводить у поодиноких випадках до летального наслідку), кандидоз у т.ч. ротової порожнини.

Інші: нездужання.

Передозування.

Типові симптоми передозування: оборотне порушення слуху, біль у животі, виражені нудота, блювання, діарея.

Лікування: у разі передозування необхідно прийняти активоване вугілля та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму. Специфічний антидот невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Хеоміцин® можна застосовувати протягом ваітності тільки у тому разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Відповідні добре контрольовані дослідження щодо застосування азитроміцину у вагітних жінок не проводилися.

Немає даних щодо проникнення азитроміцину у грудне молоко. Оскільки велика кількість ліків проникає у грудне молоко, Хеоміцин® можна призначати годувальницям тільки у випадку, якщо очікувана користь для матері перевищує ризик для немовляти.

Діти.

Препарат призначають дітям з масою тіла більше 45 кг.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Рідко повідомлялося, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій викликали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які асоціювались із ризиком розвитку серцевої аритмії та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», 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:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування іншими препаратами, що подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічними препаратами класу IA і III, цизапридом і терфенадином;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Стрептококові інфекції. Пеніцилін є препаратом першого вибору у лікуванні фарингіту/тонзиліту, спричинених *Streptococcus pyogenes*, а також у профілактиці гострого ревматичного поліартриту.

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептококу у ротоглотці, але немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматичного поліартриту.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами при застосуванні Хемоміцину®, існує можливість виникнення суперінфекції (наприклад мікози).

Порушення функції печінки. Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю, препарат слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з легкою та середньою формами печінкової недостатності.

Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, печінкову недостатність при застосуванні азитроміцину (дивись розділ «Побічні реакції»). Деякі з цих пацієнтів можуть мати доклінічні стадії захворювання печінки або застосовувати інші гепатотоксичні препарати.

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

Діарея. При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile*, у 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 *C. difficile*.

Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії. Тому в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків, слід враховувати можливість розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile*. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинутися через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

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

Відсутні дані щодо впливу Хемоміцину® на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Але при роботі з механізмами необхідно брати до уваги можливість появи таких побічних реакцій як запаморочення та судоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди: при одночасному застосуванні антацидів та азитроміцину біодоступність останнього не змінюється, але максимальна концентрація зменшується на 25 %. Хемоміцин® необхідно приймати за 1 годину до або через 2 години після застосування антацидів.

Цетиризин: у здорових добровольців одночасний прийом протягом 5 днів азитроміцину з 20 мг цетиризину не вплинув на їх фармакокінетику та не було зафіксовано змін інтервалу QT.

Діданозин (Дідеоксизин): одночасне застосування азитроміцину у добовій дозі 1200 мг та діданозину в дозі 400 мг у шести ВІІ-позитивних пацієнтів не вплинуло на фармакокінетику діданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин: повідомлялося про випадки порушення метаболізму дигоксину в кишечнику при одночасному прийомі з деякими макролідними антибіотиками. При одночасному застосуванні азитроміцину та дигоксину може підвищитися концентрація дигоксину у плазмі крові, таким чином необхідно регулярно контролювати його концентрації.

Зидовудин: 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливають на фармакокінетику у плазмі та виділення зидовудину та його глюкуронідних метаболітів із сечею. Однак прийом азитроміцину підвищує концентрацію фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, у периферійних мононуклеарах. Клінічна значущість цього впливу досі не підтверджена, але вважається, що це може бути корисним для пацієнтів.

Азитроміцин суттєво не взаємодіє з системою цитохрому печінки P450. Вважається, що фармакокінетика азитроміцину не піддається метаболізму цитохромом P450 на відміну від еритроміцину та інших макролідів. Цитохром P450 печінки не впливає на азитроміцин стимуляцією або інактивацією через комплекс метаболітів цитохрому.

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

Фармакокінетичні дослідження були проведені між азитроміцином та нижченаведеними препаратами, які, як відомо, піддаються значному проміжному метаболізму цитохромом P450.

Аторвастатин: одночасний прийом аторвастатину (10 мг/добу) та азитроміцину (500 мг/добу) не впливає на концентрацію аторвастатину у плазмі крові.

Карбамазепін: під час дослідження фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циметидин: 1 доза циметидину, прийнята за 2 години до застосування азитроміцину, не впливає на фармакокінетику азитроміцину.

Антикоагулянтні засоби для перорального застосування: фармакодинамічні дослідження не виявили впливу азитроміцину на антикоагулянтний ефект варфарину при застосуванні його в одноразовому дозуванні 15 мг. Повідомлялося про випадки активації антикоагулянтного ефекту при одночасному прийомі азитроміцину та антикоагулянтних засобів кумаринового типу. Не дивлячись на те, що причинно-наслідковий зв'язок не встановлений, рекомендується частіше контролювати протромбінний час у пацієнтів, які приймають перорально одночасно антикоагулянтні засоби та азитроміцин.

Циклоспорин: фармакокінетичні дослідження, проведені на здорових добровольцях, які приймали 500 мг /добу азитроміцину внутрішньо протягом 3 днів, а потім 1 дозу 10 мг/кг циклоспорину також внутрішньо, продемонстрували, що відбувається значне підвищення C_{max} та AUC_{0-5} циклоспорину (на 24 % та 21 % відповідно) без значних змін $AUC_{0-\infty}$. Тому рекомендується обережність при розгляді одночасного застосування цих двох препаратів. У випадку необхідності одночасного прийому слід спостерігати за концентраціями циклоспорину у плазмі та відповідно корегувати дозування.

Ефавіренц: одночасне застосування одноразових доз 600 мг азитроміцину та 400 мг ефавіренцу протягом 7 днів не показало ніяких значних клінічних взаємодій.

Флуконазол: одночасне застосування однієї дози азитроміцину 1200 мг не впливає на фармакокінетику однієї дози флуконазолу 800 мг. Загальна біодоступність та період напіввиведення азитроміцину не змінювались при одночасному застосуванні з флуконазолом, але відзначалося клінічно значиме зменшення максимальних концентрацій (18 %) азитроміцину.

Інгібітори протеази/Індінавір: одночасне застосування однієї дози азитроміцину 1200 мг не має статистично значимого впливу на фармакокінетику індинавіру, який застосовується у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон: під час дослідження фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам: прийом азитроміцину 500 мг/добу протягом 3 днів не виявив клінічно суттєвих змін у фармакокінетиці та фармакодинаміці мідазоламу при одночасному застосуванні у здорових добровольців останнього в однократній дозі 15 мг.

Нелфінавір: при одночасному застосуванні азитроміцину (1200 мг) та нелфінавіру (750 мг 3 рази на добу) у 12 здорових добровольців відбулося 100 % підвищення резорбції та біодоступності азитроміцину у стані рівноваги. Клінічна важливість цієї взаємодії невідома, тому необхідно з обережністю призначити азитроміцин у комбінації з терфенадином.

Рифабутин: одночасний прийом азитроміцину і рифабутину не впливає на зміни плазмових концентрацій цих препаратів. Нейтропенія спостерігалась у пацієнтів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин, хоча причинний зв'язок цього не встановлений.

Силденафіл: у здорових добровольців чоловічої статі не було ніяких ознак впливу азитроміцину (500 мг /добу протягом 3 днів) на AUC та C_{max} силденафілу або на його основний циркулюючий метаболіт.

Терфенадин: через виникнення важких порушень ритму внаслідок подовження інтервалу QTc, які спостерігаються при одночасному застосуванні інших антибіотиків та терфенадину, проведені відповідні фармакокінетичні дослідження. Ці дослідження не виявили наявності взаємодії між азитроміцином та терфенадином. Повідомлялося про поодинокі випадки, в яких можливість такої взаємодії не може бути виключена з упевненістю. Як і при застосуванні інших макролідів, рекомендується обережність при супутньому прийомі азитроміцину та терфенадину.

Теофілін: концентрації теофіліну у сироватці крові можуть підвищитись у пацієнтів, які лікуються азитроміцином.

Тріазолам: у 14 здорових добровольців одночасний прийом азитроміцину 500 мг/добу у перший день та 250 мг/добу на другий день, та 0,125 мг тріазоламу протягом 2 днів не мав суттєвого впливу на будь-які параметри фармакокінетики тріазоламу порівняно з тіазоламом та плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол: одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (160 мг/800 мг) протягом 7 днів та азитроміцину у дозі 1200 мг на сьомий день не виявило значного впливу на C_{max} , загальну біодоступність та виведення триметоприму та сульфаметоксазолу з сечею. Концентрації азитроміцину у плазмі були подібні до концентрацій, визначених в інших дослідженнях.

Цизаприд: цизаприд метаболізується у печінці ензимом CYP 3A4. Тому макроліди інгібують цей фермент. Одночасне застосування азитроміцину та цизаприду може збільшити подовження інтервалу QT, шлуночкову аритмію та тріпотіння-мерехтіння.

Астемізол, алфентаніл: немає даних щодо взаємодії з астемізолом або алфентанілом. Обережність необхідна при одночасному застосуванні цих препаратів та азитроміцину, оскільки було описано підвищення ефективності макролідного антибіотика еритроміцину при одночасному прийомі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин – представник нової підгрупи макролідних антибіотиків – азалідів. Зв'язується з субодиноцею 50S рибосоми 70S чутливих мікроорганізмів, пригнічуючи РНК-залежний синтез білка, сповільнює ріст і розмноження бактерій, при високих концентраціях можливий бактерицидний ефект. Має широкий спектр антимікробної дії. До препарату чутливі грампозитивні коки – *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *стрептококи групи C, F, G, S. viridans*, *Staphylococcus aureus*; грамнегативні бактерії – *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*; деякі анаеробні мікроорганізми – *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus species*, а також *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Не впливає на грампозитивні мікроорганізми, стійкі до еритроміцину.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо азитроміцин швидко всмоктується з травного каналу. Біодоступність становить близько 37 % (ефект «першого проходження»). Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2,5-3 години і становить 0,4 мг/л при прийомі внутрішньо 500 мг препарату. Азитроміцин добре проникає у дихальні шляхи, органи і тканини уrogenітального тракту, зокрема у передміхурову залозу, у шкіру і м'які тканини. Концентрація препарату у тканинах і клітинах у 10-100 разів вища, ніж у сироватці

крові. Стабільний рівень у плазмі досягається через 5-7 годин. Препарат у великій кількості накопичується у фагоцитах, які транспортують його у місця інфекції і запалення, і де поступово вивільняють у процесі фагоцитозу.

З білками зв'язується обернено пропорційно до концентрації в крові (7-50 % препарату). Близько 35 % метаболізується у печінці шляхом диметилування, втрачаючи активність.

Понад 50 % дози виводиться з жовчю у незміненому вигляді, приблизно 4,5 % – із сечею протягом 72 годин.

Період напіввиведення з плазми крові становить 14-20 годин (в інтервалі 8-24 годин після прийому препарату) і 41 годину (в інтервалі 24-72 годин). Прийом їжі значно змінює фармакокінетику.

З віком параметри фармакокінетики не змінюються у чоловіків (65-85 років), у жінок збільшується максимальна концентрація (C_{max}) на 30-50 %, у дітей 1-5 років знижуються C_{max} , $T_{1/2}$, площа під фармакокінетичною кривою.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-сіро-синього кольору, від білого до майже білого кольору на зламі.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 3 таблетки у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

«Хемофарм» АД

Белградський шлях б/н, м. Вршац, 26300, Сербія

«Hemofarm» AD

Beogradski put bb, Vrsac, 26300, Serbia