

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СУМАКЛИД®

Регистрационный номер: ЛСР-005784/10

Торговое название: Сумаклид®

Международное непатентованное название: азитромицин

Химическое название: 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин (в виде дигидрата)

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу.

Действующее вещество:

Азитромицина дигидрат

в пересчете на безводный азитромицин - 250 мг

Вспомогательные вещества:

крахмал кукурузный - 40 мг

кальция стеарат - 8 мг

целлюлоза микрокристаллическая - до 350 мг

Капсула желатиновая твердая в том числе:

титана диоксид - 2 %

желатин - до 100 %

Описание: капсулы белого цвета № 0. Содержимое капсул - порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакологическая группа: антибиотик - азитромицин.

Код АТХ [J01FA10]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика. Азитромицин - бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, Азитромицин угнетает пептидтрансферазу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных анаэробов, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Микроорганизмы могут изначально быть устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.

В большинстве случаев чувствительные микроорганизмы

1. Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus метициллин-чувствительный, *Streptococcus pneumoniae* пенициллин-чувствительный, *Streptococcus pyogenes*

2. Грамотрицательные аэробы

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*

3. Анаэробы

Clostridium perfringens, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

4. Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Borrelia burgdorferi*.

Микроорганизмы, способные развить устойчивость к азитромицину

Грамположительные аэробы: *Streptococcus pneumoniae* пенициллин-устойчивый

Изначально устойчивые микроорганизмы

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococci* (метициллин-устойчивые стафилококки проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам), грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.

Анаэробы: *Bacteroides fragilis*

Фармакокинетика. Абсорбция - высокая. Азитромицин устойчив в кислой среде, липофилен. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность после однократного приема 0,5 г - 37 % (эффект "первого прохождения" через печень), максимальная концентрация препарата в плазме после перорального приема 0,5 г - 0,4 мг/л, время достижения максимальной концентрации препарата в плазме - 2,5-2,9 ч; в тканях и клетках концентрация в 10-50 раз выше, чем в сыворотке крови, объем распределения - 31,1 л/кг. Легко проходит гистогематические барьеры. Хорошо проникает в дыхательные пути, мочеполовые органы, в предстательную железу, в кожу и мягкие ткани; накапливается в лизосомах (что особенно важно для эрадикации внутриклеточно расположенных возбудителей). Транспортируется фагоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами. Проникает через мембраны клеток и создает высокие концентрации в них.

Концентрация в очагах инфекции достоверно выше (на 24-34 %), чем в здоровых тканях, и коррелирует с выраженностью воспалительного отека. Азитромицин сохраняется в эффективных концентрациях в течение 5-7 дней после приема последней дозы. Связь с белками плазмы - 7-50 % (обратно пропорциональна концентрации в крови).

В печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны. В метаболизме препарата участвуют изоферменты CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, ингибитором которых он является. Плазменный клиренс - 630 мл/мин; период полувыведения препарата между 8 и 24 ч после приема - 14-20 ч, период полувыведения препарата в интервале от 24 до 72 ч - 41 ч. 50 % выводится с желчью в неизменном виде, 6 % - почками.

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): капсулы - максимальная концентрация препарата в плазме снижается (на 52 %) и площадь под кривой «концентрация - время» (на 43 %).

У пожилых мужчин (65-85 лет) фармакокинетические параметры не меняются, у женщин увеличивается максимальная концентрация препарата в плазме (на 30-50 %), у детей в возрасте 3-5 лет снижается максимальная концентрация препарата в плазме, период полувыведения препарата, площадь под кривой «концентрация - время».

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в том числе вызванные атипичными возбудителями);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis* (неосложненный уретрит, цервицит);
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) – мигрирующая эритема (*erythema migrans*).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам, или кетолидам, к любому из компонентов препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 40 мл/мин);
- детский возраст до 12 лет с массой тела менее 45 кг;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью

- Миастения;
- нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести;
- нарушения функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина более 40 мл/мин);
- у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов): с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих терапию антиаритмическими препаратами классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомagneмией, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или тяжелой сердечной недостаточностью;
- одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина.

Применение при беременности и лактации

При беременности препарат применяется только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки, взрослым (включая пожилых людей) и детям старше 12 лет с массой тела свыше 45 кг.

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей – 500 мг (2 капсулы) 1 раз в день в течение 3-х дней (курсовая доза – 1,5 г).

При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) – мигрирующей эритеме (erythema migrans) – 1 раз в сутки в течение 5 дней: 1-й день – 1,0 г (4 капсулы), затем со 2-го по 5-й день – по 500 мг (2 капсулы) (курсовая доза 3,0 г).

При инфекциях мочеполовых путей, вызванных Chlamydia trachomatis (неосложненный уретрит/цервицит) – 1,0 г (4 капсулы) однократно.

При нарушении функции почек: при применении у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина более 40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

При нарушении функции печени: при применении у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется. Поскольку пожилые люди уже могут иметь текущие проаритмогенные состояния, следует соблюдать осторожность при применении препарата в связи с высоким риском развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт».

Побочное действие

Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто – не менее 10 %,

часто – не менее 1 %, но менее 10 %,

нечасто – не менее 0,1 %, но менее 1 %,

редко - не менее 0,01 %, но менее 0,1 %,

очень редко – менее 0,01 %,

неизвестная частота – не может быть оценена, исходя из имеющихся данных.

Инфекционные заболевания: нечасто - кандидоз, в том числе слизистой оболочки полости рта и гениталий, пневмония, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; неизвестная частота - псевдомембранозный колит.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко - тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия.

Аллергические реакции: нечасто - ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности; неизвестная частота - анафилактическая реакция.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность; редко – ажитация;

неизвестная частота – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - расстройство слуха, вертиго; неизвестная частота – нарушение слуха, в том числе глухота и/или шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, неизвестная частота – понижение артериального давления, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, аритмия типа «пируэт», желудочковая тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; часто - тошнота, рвота, боль в животе; нечасто - метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редко - изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха; неизвестная частота - печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени), некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость; редко – реакция фотосенсибилизации; неизвестная частота - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто - остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее, неизвестная частота – артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - дизурия, боль в области почек; неизвестная частота - интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - метроррагии, нарушение функции яичек.

Прочие: нечасто – астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки.

Лабораторные данные: в плазме крови: часто – снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение или повышение концентрации бикарбонатов, нечасто – повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина, повышение концентрации мочевины, повышение концентрации креатинина, изменение содержания калия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение содержания хлора, повышение концентрации глюкозы, увеличение количества тромбоцитов, повышение гематокрита, изменение содержания натрия.

Передозировка

Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Антацидные препараты

Антацидные препараты не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают максимальную концентрацию в крови на 30 %, поэтому препарат следует принимать за один час до или через два часа после приема этих препаратов и еды.

Цетиризин

Одновременное применение в течение 5 дней у здоровых добровольцев азитромицина с цетиризином (20 мг) не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.

Диданозин (дидезоксинозин)

Одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и *диданозина* (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показателей диданозина по сравнению с группой плацебо.

Дигоксин (субстраты Р-гликопротеина)

Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Одновременное применение зидовудина и азитромицина (одноразовый прием 1000 мг и многократный прием 1200 мг или 600 мг) оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в том числе выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение данного факта неясно.

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома Р450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является индуктором и ингибитором изоферментов цитохрома Р450.

Алкалоиды спорыньи

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

Аторвастатин

Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако, в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.

Карбамазепин

В фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.

Циметидин

В фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 часа до азитромицина.

Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина)

В фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, принимаемого здоровыми добровольцами. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают пероральные антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина).

Циклоспорин

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение максимальной концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» циклоспорина. Следует соблюдать осторожность

при одновременном применении этих препаратов. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.

Эфавиренз

Одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7 дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Флуконазол

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение максимальной концентрации азитромицина (на 18 %), что не имело клинического значения.

Индинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг три раза в сутки в течение 5 дней).

Метилпреднизолон

Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Нелфинавир

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг 3 раза в день) вызывает повышение равновесных концентраций азитромицина в сыворотке крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.

Рифабутин

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.

Силденафил

При применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на площадь под кривой «концентрация-время» и максимальную концентрацию силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин

В фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место.

Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT.

Теофиллин

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином.

Триазолам/мидазолам

Значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола с азитромицином не выявило существенного влияния на максимальную концентрацию, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола.

Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях.

Особые указания

В случае пропуска приема одной дозы препарата, пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с перерывами в 24 часа.

Препарат следует принимать, по крайней мере, за один час до или через два часа после приема антацидных препаратов.

Азитромицин следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности.

При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, терапию азитромицином следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При нарушениях функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина более 40 мл/мин) терапию азитромицином следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии азитромицином следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в том числе грибковых.

Азитромицин не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции по применению препарата, так как фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация не рекомендована.

При длительном приеме препарата возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит. Во время терапии азитромицином прием препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказан.

При лечении макролидами, в том числе, азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа «пируэт».

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов): с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих терапию антиаритмическими препаратами классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомagneмией, с клинически значимой брадикардией, аритмией сердца, или тяжелой сердечной недостаточностью.

Применение препарата может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Принимая во внимание возможность развития нежелательных побочных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения на время лечения препаратом следует воздержаться от управления автотранспортом и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 250 мг.

По 3, 5, 6, 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 5, 6, 10, 12 капсул в банке полимерной.

По 1 банке, по 1 контурной ячейковой упаковке по 3, 5, 6, 10 капсул или по 2 контурные ячейковые

упаковки по 3, 5, 6 капсул, или по 4 контурные ячейковые упаковки по 3 капсулы с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4 телефон/факс (8412) 57-72-49.