

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития РК
от « ____ » _____ 20 ____ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ЗИТМАК® 200**

Торговое название
ЗИТМАК® 200

Международное непатентованное название
Азитромицин

Лекарственная форма

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 200 мг/5 мл в комплекте с водой очищенной

Состав

1 флакон (15 мл или 30 мл) содержит:

активное вещество - азитромицина дигидрат 628.93 мг или 1257.86 мг эквивалентно 600 мг или 1200 мг азитромицина, соответственно

вспомогательные вещества: сахар (сахарная пудра), натрия фосфат безводный, гидроксипропилцеллюлоза (Клуцел EXF), ксантановая камедь, банановый ароматизатор, вишневый ароматизатор.

Описание

Порошок от белого до светло-желтого цвета с характерным запахом банана и вишни.

После разведения водой очищенной образуется однородная суспензия белого или светло-желтого цвета с запахом банана и вишни.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды. Азитромицин.
Код АТХ J01FA10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Азитромицин быстро всасывается при пероральном приеме, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После однократного приема внутрь всасывается 37% азитромицина, а пик концентрации в плазме (0,41 µg/мл) регистрируется через 2-3 часа. Объем распределения V_d составляет примерно 31 л/кг. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, предстательную железу, в кожу и мягкие ткани, достигая от 1 до 9 µg/мл в зависимости от вида ткани. Высокая концентрация в тканях (в 50 раз выше, чем концентрация в плазме) и длительный период полураспада обусловлен низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей лизосомы. Способность азитромицина накапливаться в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Но, несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает влияние на их функцию. Терапевтическая концентрация сохраняется 5-7 дней после приема внутрь последней дозы. При приеме азитромицина возможно транзиторное повышение активности печеночных ферментов. Выведение половины дозы из плазмы крови отражается на уменьшение половины дозы в тканях в течение 2-4 дней. После приема препарата в интервале от 8 до 24 часов период полувыведения составляет 14-20 часов, а после приема препарата в интервале от 24 до 72 часов – 41 час, что позволяет принимать ЗИТМАК 1 раз в сутки. Основной путь выведения – с желчью. Приблизительно 50% выводится в неизменном виде, другие 50% - в форме 10 неактивных метаболитов. Примерно 6% принятой дозы выводится почками.

Фармакодинамика

Активное вещество препарата ЗИТМАК®200 - азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. Обладает бактериостатическим действием, но при создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидный эффект. Азитромицин подавляет синтез белка в чувствительных микроорганизмах, проявляя активность в отношении большинства штаммов грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов: *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces species*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Mobiluncus species*; *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Streptococcus group C, F, G, Helicobacter pylori, Peptococcus species, Campylobacter jejuni, Peptostreptococcus, Pasteurella multocida, Fusobacterium necrophorum, Pasteurella haemolytica, Clostridium perfringens, Brucella melitensis, Bacteroides bivius, Bordetella parapertussis, Chlamydia trachomatis, Vibrio cholerae, Chlamydia pneumoniae, Vibrio parahaemolyticus, Ureaplasma urealyticum, Plesiomonas shigelloides, Listeria monocytogenes, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus* (*эритромицин – чувствительный штамм); Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Salmonella enteritidis, Bacteroides oralis, Salmonella typhi, Clostridium difficile, Shigella sonnei, Eubacterium lentum, Yersinia enterocolitica, Fusobacterium nucleatum, Acinetobacter calcoaceticus, Aeromonas hydrophilia.

Показания к применению

- инфекции верхних дыхательных путей (бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит)
- инфекции нижних дыхательных путей (бактериальный бронхит, интерстициальная и альвеолярная пневмония, обострение хронического бронхита)
- инфекции кожи и мягких тканей (хроническая мигрирующая эритема - начальная стадия болезни Лайма, рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы)
- заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*
- инфекции урогенитального тракта (гонорейный и негонорейный уретрит и/или цервицит)

Способ применения и дозы

ЗИТМАК®200 в виде пероральной суспензии принимают 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды с помощью мерной ложки.

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы)

Курсовая доза составляет 30 мг/кг.

Применяется две схемы лечения:

- 1) 10 мг/кг массы тела один раз в день в течение 3 дней
- 2) 10 мг/кг массы тела в первый день и по 5 мг/кг массы тела со 2-го по 5-ый день

Детям с массой тела более 14 кг и взрослым рекомендуется назначение суспензии ЗИТМАК®200

Вес тела	ЗИТМАК®200 порошок для приготовления пероральной суспензии 200 мг/5 мл
10-14 кг	2.5 мл (100 мг)
15-25 кг	5 мл (200 мг)

25-34 кг	7.5 мл (300 мг)
35-44 кг	10 мл (400 мг)
≥ 45 кг	12.5 мл (500 мг)

Отмечено, что азитромицин эффективен при лечении стрептококкового фарингита у детей в виде однократной дозы 10 мг/кг или 20 мг/кг на протяжении 3 дней.

Для профилактики фарингита, вызванного *Streptococcus pyogenes* с возможной ревматической лихорадкой, как сопутствующим заболеванием применяется пенициллин.

Хроническая мигрирующая эритема

Курсовая доза препарата составляет 60 мг/кг: однократно по 20 мг/кг – в 1-й день и по 10 мг/кг - в последующие, со 2 по 5 дни.

Заболеваниях желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*:

Дозировка азитромицина составляет 20 мг/кг массы тела 1 раз в день в сочетании с антисекреторными средствами и другими лекарственными препаратами (в комплексной терапии).

В том случае, если доза препарата была пропущена, ее необходимо сразу принять, а затем последующие дозы принимать с интервалом в 24 часа.

Инфекции урогенитального тракта:

Негонококковый уретрит/цервицит – 1 г однократно.

Гонококковый, а также осложненный, длительно протекающий уретрит/цервицит - по 1 г три раза с интервалом в 7 дней (1-7-14).

Курсовая доза 3 г.

Почечная недостаточность.

У пациентов с незначительной дисфункцией почек (СКФ 10-80 мл/мин) нет необходимости изменять дозу. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <10 мл/мин) необходимо с осторожностью применять азитромицин.

Печеночная недостаточность.

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с тяжелым заболеванием печени. Исследований, направленных на изучение влияния азитромицина на функцию печени не проводилось.

Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста назначают ту же дозу, что и взрослым. Среди пожилых пациентов возможны проаритмогенные состояния, поэтому препарат применяют с осторожностью из-за риска развития сердечной аритмии и двунаправленной тахикардии.

Способ приготовления суспензии

К содержимому одного флакона прибавляют 9 мл или 15 мл воды очищенной и перемешивают до получения однородной суспензии объемом 15 мл или 30 мл соответственно.

Перед приемом содержимое флакона тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии. Непосредственно после приема суспензии ребенку дают выпить несколько глотков жидкости, чтобы смыть и проглотить оставшееся количество суспензии в полости рта.

Побочные действия

Часто (>1/100, < 1/10)

- тошнота, рвота, диарея, боль в животе

Не часто (>1/1000, < 1/100)

- жидкий стул, метеоризм, расстройство пищеварения, потеря аппетита

Редко (>1/1000, < 1/100)

- головная боль, головокружение, сонливость, судороги

- тромбоцитопения

- агрессивность, возбуждение, беспокойство, нервозность, бессонница

- парестезии и астения

- нарушение слуха, глухота и шум в ушах

- сердцебиение, аритмия с желудочковой тахикардией, удлинение интервала QT

- изменение цвета языка, запор, псевдомембранозный колит

- транзиторный подъем уровня аминотрансфераз печени, билирубина, холестатическая желтуха, гепатит

- реакции гиперчувствительности (покраснение, кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, фоточувствительность), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

- артралгия

Очень редко (>1/10000, < 1/1000)

- интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность

- усталость, конвульсии

- изменение вкуса и обоняния

- артралгии

- вагиниты, кандидоз, суперинфекции

- анафилактический шок в том числе отек (в редких случаях приводящий к смерти)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину или макролидным и кетолидным антибиотикам, или другим компонентам препарата

- тяжелые нарушения функции печени и почек

- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Антациды: При изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина не отмечали изменений биодоступности, хотя максимальная концентрация азитромицина в плазме крови снижалась на 25 %. Пациентам не следует одновременно принимать азитромицин и антациды. *Цетиризин:* У здоровых добровольцев, совместный прием 5-дневного курса азитромицина с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не привело к фармакокинетическому взаимодействию и значимому изменению в интервале QT.

Диданозин (дидезоксинозин): Совместный прием 1200 мг / сут азитромицина 400 мг / сут диданозина у 6 ВИЧ-положительных больных, не влияет на равновесное состояние фармакокинетики диданозина по сравнению с плацебо.

Дигоксин (субстраты P-gp): Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин приводит к увеличению сывороточных уровней субстратов P-гликопротеина. Поэтому при одновременном применении азитромицина и субстратов P-гликопротеина, таких как дигоксин, следует помнить о возможности повышения концентраций субстратов P-гликопротеина в сыворотке.

Зидовудин: При однократном применении 1000 мг и многократном применении 1200 мг или 600 мг азитромицина выявлено незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в мононуклеарах периферической крови. Остаётся неопределенной клиническая значимость данных показателей, но возможно они могут пригодиться пациентам.

Азитромицин не взаимодействует с системой цитохрома P450 печени. Он не участвует в фармакокинетическом лекарственном взаимодействии, как эритромицин и другие макролиды. Азитромицин не индуцирует или инактивирует цитохром P450 с помощью комплекса цитохром-метаболит.

Производные эрготамина: Из-за теоретической возможности развития эрготизма, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется. Фармакокинетические исследования были проведены с азитромицином и следующими препаратами с известным цитохром P450- опосредованным метаболизмом.

Аторвастатин: Совместное введение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не изменяло концентрацию аторвастатина в плазме крови (на основе анализа HMG CoA-редуктазы). Тем не менее, зарегистрированы постмаркетинговые случаи рабдомиолиза у пациентов, получающих азитромицин со статинами.

Карбамазепин: В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицина на здоровых добровольцев, препарат не оказал

значительного влияния на уровень карбамазепина в плазме крови или на его активные метаболиты.

Циметидин: Изменение фармакокинетики азитромицина не отмечалось в фармакокинетическом исследовании, изучающем действие разовой дозы циметидина, принятой за 2 часа до азитромицина, на фармакокинетику азитромицина.

Кумариновые пероральные антикоагулянты: В фармакокинетических исследованиях взаимодействия, азитромицин не меняет антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, введенной здоровым добровольцам. В пост-маркетинговый период получены сообщения об усилении антикоагуляции после совместного приема азитромицина и пероральных кумариновых антикоагулянтов. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать частоту мониторинга протромбинового времени, при назначении азитромицина больным, получающим пероральные антикоагулянты, типа кумарина.

Циклоспорин: В фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней перорально получали 500 мг / день азитромицина, а затем однократно перорально 10 мг / кг циклоспорина, C_{max} и AUC_{0-5} циклоспорина оказались значительно повышенными. Следовательно, следует проявлять осторожность, прежде чем рассматривать одновременное введение этих препаратов. Если совместное введение этих препаратов необходимо, следует контролировать уровни циклоспорина и соответствующим образом скорректировать дозу.

Эфавиренз: Совместный прием однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренза в день в течение 7 дней не приводит к клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Флуконазол: Совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общее воздействие и период полувыведения азитромицина не изменялись при совместном введении с флуконазолом, однако, наблюдалось клинически незначительное снижение C_{max} (18%) азитромицина.

Индинавир: Совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не оказал статистически значимого воздействия на фармакокинетику индинавира, вводимого в дозировке 800 мг три раза в день в течение 5 дней.

Метилпреднизолон: В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам: У здоровых добровольцев, совместное введение с азитромицином 500 мг / сут в течение 3 дней не вызывает клинически значимых изменений в фармакокинетике и фармакодинамике однократной дозы 15 мг мидазолама.

Нелфинавир: Совместное введение азитромицина (1200 мг) и нелфинавиrom в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы не требуется.

Рифабутин: Одновременное применение азитромицина и рифабутина не повлияло на концентрацию этих препаратов в плазме крови.

Нейтропению выявляли при одновременном применении азитромицина и рифабутина. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом азитромицина не была установлена.

Силденафил: У нормальных здоровых мужчин-добровольцев, не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин: В фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях не возможно полностью исключить вероятность взаимодействия. Тем не менее, не было получено конкретных доказательств того, что такое взаимодействие имело место.

Теофиллин: Не получено доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между азитромицином и теофиллином при их одновременном применении здоровыми волонтерами.

Триазолам: У 14 здоровых добровольцев, совместное введение азитромицина 500 мг на 1 день и 250 мг на 2 день с 0,125 мг триазолама на 2 день не оказало существенного влияния на любую из фармакокинетических переменных для триазолама по сравнению с совместным введением триазолама и плацебо.

Триметоприм / сульфаметоксазол: Совместное введение триметоприма / сульфаметоксазола DS (160 мг / 800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7 день не оказало существенного влияния на максимальную концентрацию, общее воздействие или выведение триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке были похожи на таковые, наблюдаемые в других исследованиях.

Особые указания

Длительность применения препарата не должна превышать сроки, указанные в инструкции.

Как и в случае с другими макролидами, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, в том числе отеке Квинке и анафилаксии. Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения.

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому

азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии, немедленно провести функциональные пробы печени / анализы. При развитии дисфункции печени остановить прием азитромицина.

У пациентов, получающих производные спорыньи, появление эрготизма спровоцировано одновременным приемом некоторых макролидных антибиотиков. Нет данных относительно возможности взаимодействия между спорыньей и азитромицином. Тем не менее, из-за теоретической возможности развития эрготизма, азитромицин и производные спорыньи принимаются отдельно.

Как и при приеме любых антибиотиков, рекомендуется наблюдение за признаками суперинфекции, вызванное резистентными микроорганизмами, включая грибы. Диарея, вызванная *Clostridium difficile* (CDAD) сообщалась во всех случаях использования антибактериальных агентов, включая азитромицин, и может варьироваться по степени тяжести от легкой диареи до тяжелого колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин) наблюдалось 33% увеличение системного воздействия азитромицина. Следует соблюдать осторожность при применении азитромицина у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов), в том числе с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты классов IA (хинидин, прокаинамид), III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолинами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно в случае гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардией, аритмией сердца или тяжелой сердечной недостаточностью. Применение азитромицина может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Сахароза

Препарат содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны принимать данный препарат.

С осторожностью принимать больным сахарным диабетом.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

ЗИТМАК® 200 мг/5 мл суспензия не влияет на скорость реакции при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Сведения относительно передозировки недостаточны.

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, временная потеря слуха

Лечение: промыть желудок, принять активированный уголь и назначить симптоматическое лечение

Форма выпуска и упаковка

По 16.0 г (для приготовления 15 мл суспензии 200мг/5мл) или 29.0 г (для приготовления 30 мл суспензии 200мг/5мл) порошка помещают в пластиковые флаконы белого цвета, укупоренные завинчивающейся полиэтиленовой крышкой с контролем первого вскрытия.

На флакон наклеивают этикетку.

1 флакон в комплекте с мерной ложкой пластмассовой и пластиковой ампулой с водой очищенной 9 мл (для приготовления 15 мл суспензии 200мг/5мл) или 15 мл (для приготовления 30 мл суспензии 200мг/5мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку с голограммой фирмы – производителя.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Срок хранения приготовленной суспензии - 14 дней

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz