

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азидроп

Регистрационный номер

ЛП-002217

Торговое наименование

Азидроп

Международное непатентованное наименование

Азитромицин

Лекарственная форма

Капли глазные

Состав

на 1 г:

Действующее вещество

Азитромицина дигидрат 15,0 мг (в пересчёте на азитромицин 14,3 мг);

Вспомогательное вещество

Триглицериды среднецепочечные до 1,0 г.

Описание

Прозрачная маслянистая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-азалид

Код АТХ

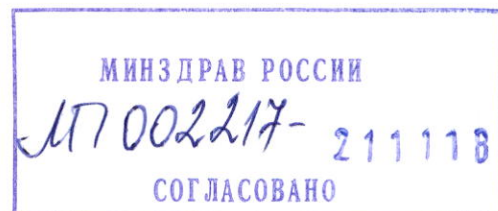
S01AA26

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Азитромицин — макролидный антибиотик второго поколения из группы азалидов.



Ингибирует синтез белка у бактерий, связываясь с 50S-субъединицей рибосом и предотвращая транслокацию пептидов.

Механизм резистентности

Отмечают три механизма резистентности для разных видов бактерий к макролидам: обусловленных модификацией мишени действия, модификацией антибиотика или за счет активного выброса антибиотика из микробной клетки с помощью транспортных систем (эффлюкса). Для бактерий описаны различные системы эффлюкса. Важная система эффлюкса для стрептококков кодируется *mef*-геном и приводит к резистентности ограничивающейся макролидами (M-фенотип). Модификация мишени действия, контролирующаяся *erm* кодированной метилазой (MLSB-фенотип), приводит к перекрестной резистенции к различным классам антибиотиков (см. ниже).

Описаны случаи перекрестной резистентности к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамиду и стрептограмину В для *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолитических стрептококков группы А, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентные *S. aureus* (MRSA). Конститутивные мутанты в индуцибельно резистентных штаммах с *erm(A)* или *erm(C)* могут быть выделены *in vitro* при низких частотах $\sim 10^{-7}$ КОЕ в присутствии азитромицина.

Пограничное значение

Ниже представлены минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для микроорганизмов при данных показаниях (см. раздел «Показания к применению»).

Следует отметить, что представленные ниже пограничные значения МИК и спектр действия относятся к системному применению. Данные МИК не могут использоваться в случае местного лечения препаратом в виде глазных капель вследствие других концентраций и физико-химическими условий, которые могут повлиять на общую активность лекарственного препарата в месте его действия.

В соответствии с EUCAST (Европейский Комитет по определению чувствительности к антибиотикам) для азитромицина определены следующие пограничные значения МИК, мг/л:

- <i>Haemophilus influenzae</i> :	$S \leq 0,12$ мг/л и	$R > 4$ мг/л
- <i>Moraxella catarrhalis</i> :	$S \leq 0,5$ мг/л и	$R > 0,5$ мг/л
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> :	$S \leq 0,25$ мг/л и	$R > 0,5$ мг/л
- <i>Staphylococcus spp</i> *:	$S \leq 1,0$ мг/л и	$R > 2,0$ мг/л
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> :	$S \leq 0,25$ мг/л и	$R > 0,5$ мг/л
- <i>Streptococcus A, B, C, G</i> :	$S \leq 0,25$ мг/л и	$R > 0,5$ мг/л

* *spp* включает все виды рода

EUCAST допускает использование эритромицина для определения чувствительности других видов указанных бактерий к азитромицину.

Частота приобретенной резистентности для отдельных видов может изменяться в зависимости от географического региона и времени. В связи с этим желательно располагать локальной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией специалиста, когда местная частота резистентности такова, что эффективность лекарственного препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекции, вызывает сомнения.

Таблица: Антибактериальный спектр азитромицина по видам бактерий для данных показаний

Виды, традиционно чувствительные к препарату
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> [§]
Прочие микроорганизмы
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Непостоянно чувствительные виды
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-резистентный и метициллин-чувствительный)
<i>Staphylococcus</i> , коагулазоотрицательный (метициллин-резистентный и метициллин-чувствительный)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus group G</i>
Виды с природной резистентностью
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* Клиническая эффективность продемонстрирована на чувствительных изолированных штаммах для одобренных показаний.

§ Естественная промежуточная чувствительность.

¹ Конъюнктивит, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*, требует системного лечения (см. раздел «Особые указания»).

Сведения о клинических исследованиях

– Трахоматозные конъюнктивиты, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

Проведено рандомизированное, двойное слепое сравнительное исследование продолжительностью 2 месяца препарата Азидроп с пероральным введением однократной дозы азитромицина для лечения активной трахомы у 670 детей в возрасте 1–10 лет. Основной переменной эффективностью было клиническое излечение на 60 день, т.е. отсутствие активной трахомы TF0 (по упрощенной классификации степени тяжести трахомы по ВОЗ). На 60 день частота клинического излечения Азидропом, применявшимся по 1 капле 2 раза в сутки в течение 3 дней, была не ниже (96,3 %), чем при приеме азитромицина внутрь (96,6 %).

Клиническая эффективность Азидропа, применявшегося по 1 капле 2 раза в сутки в течение 3 дней, для лечения и профилактики трахомы всей популяции (с рождения) в Северном Камеруне (112 000 субъектов) оценена в многоцентровом, открытом, не сравнительном исследовании IV фазы. Лечение проводилось 3 периодами продолжительностью 1 год. Первичным критерием эффективности являлось преобладание активной трахомы, т.е. трахоматозное фолликулярное воспаление или выраженное трахоматозное воспаление (TF+TI0 или TF+TI+). Для анализа клиническая оценка трахомы выполнялась каждый год у 2400 детей в возрасте ≥ 1 и < 10 лет, отобранных методом случайной кластерной выборки. Распространенность активной трахомы (TF+TI0 или TF+TI+) наблюдалась в 31,1 % случаев до инстилляций Азидропа в «год 0» и снижалась до 6,3 % (1-й год), 3,1 % (2-й год) и 3,1 % (3-й год). В целом у популяции не наблюдалось серьезных нежелательных реакций на исследуемый препарат.

– Гнойные бактериальные конъюнктивиты

Проведено рандомизированное, слепое сравнительное исследование Азидропа, применявшегося по 1 капле 2 раза в сутки в течение 3 дней, с тобрамицином, капли глазные, 0,3 %, применявшимся по 1 капле каждые 2 ч в течение 2 дней, а затем 4 раза в сутки в течение 5 дней, для лечения гнойных бактериальных конъюнктивитов у 1043 пациентов (группа ITT), включая 109 детей в возрасте до 11 лет, 5 из которых были новорожденные (от 0 до 27 дней), 38 младенцев и дети ясельного возраста (от 28 дней до 23 месяцев). Согласно протоколу, популяция (n=471) (группа PP), включала 16 младенцев и детей ясельного возраста и не включала новорожденных. Клиническое исследование проводилось в разных регионах Европы, Северной Африки и Индии. Основная переменная эффективность представляла собой клиническое излечение на 9 день в группе PP и определялась как 0 баллов для инъекции бульбарной конъюнктивы, и для гнойных выделений. На 9 день частота клинического излечения Азидропом (87,8 %) была не ниже, чем при применении тобрамицина (89,4 %). Микробиологическая эффективность азитромицина была сопоставима с таковой тобрамицина.

Детская популяция

Эффективность и безопасность Азидропа у детей до 18 лет были показаны в рандомизированном, исследовании с маскированием исследователя в сравнении с тобрамицином у 282 исследуемых пациентов с диагнозом гнойные бактериальные конъюнктивиты (включая 148 пациентов в подгруппе 0 дней – < 24 месяца). Пациенты получали или Азидроп (по 1 капле 2 раза в сутки в течение 3 дней), или тобрамицин, капли глазные, 0,3 % (по 1 капле каждые 2 ч в течение 2 дней, а затем 4 раза в сутки в течение 5 дней). Основным критерием эффективности являлось клиническое излечение более пораженного глаза на 3-й день у пациентов с положительными результатами бактериологического анализа на день 0. У пациентов, применявших Азидроп, клиническое излечение более пораженного глаза на 3-й день превосходило (47 %) этот показатель в сравнении с пациентами, применявшими тобрамицин (28 %). На 7-й день, 89 % пациентов, проходивших лечение Азидропом, полностью излечились, тогда как среди пациентов, применявших тобрамицин, полное излечение отмечалось в 78 % случаев. Статистических различий между проходившими лечение группами в отношении бактериологического

разрешения на 7-й день не отмечено. Азидроп, применявшийся по 1 капле 2 раза в сутки в течение 3 дней, хорошо переносился во всех возрастных группах в исследовании большой группы детей. Нежелательные реакции, отмеченные у детей, также были обнаружены у взрослых; никаких новых нежелательных реакций у детей не выявлено. Более того, никаких возрастных клинических проблем не отмечено. Короткая продолжительность терапии азитромицином, капли глазные, 1,5 %, небольшое число необходимых инстилляций, и легкость закапывания капель детям были приняты во внимание как детьми, так и родителями.

Фармакокинетика

После закапывания глазных капель Азидроп при лечении бактериальных конъюнктивитов в рекомендованной дозе азитромицин не обнаруживается в крови пациентов (предел обнаружения: 0,0002 мкг/мл плазмы).

Дети

Фармакокинетические исследования проводились только у взрослых.

Показания к применению

Показан для местной антибактериальной терапии конъюнктивитов, вызванных чувствительными микроорганизмами (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»):

- Гнойные бактериальные конъюнктивиты у детей (с рождения и до 17 лет) и взрослых,
- Трахоматозные конъюнктивиты, вызванные *Chlamydia trachomatis*, у взрослых и детей (с рождения и до 17 лет) (см. также подраздел «Новорождённые» раздела «Особые указания»).

Следует учитывать рекомендации официальных руководств по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к азитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также компонентам препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Поскольку системная экспозиция азитромицина незначительна, вредного влияния препарата при беременности не ожидается. Применение препарата Азидроп, капли глазные, у беременных возможно.

Грудное вскармливание

Имеются ограниченные данные о том, что азитромицин проникает в грудное молоко, но, учитывая низкие дозы и низкую системную доступность, доза, попадающая в организм новорожденных, является незначительной. Таким образом, применение препарата Азидроп при грудном вскармливании допустимо.

Фертильности

Данные исследований на животных не подтвердили влияния азитромицина на фертильность мужчин и женщин. Результаты исследований у человека отсутствуют.

Поскольку системное воздействие азитромицина на организм незначительно, влияния препарата на фертильность не ожидается.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослым

Инстиллируют по одной капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза два раза в день (утром и вечером) в течение трех дней.

Если отсутствует положительная динамика в течение 3 дней применения препарата, следует проконсультироваться с врачом и пересмотреть схему лечения и диагноз.

Пожилым

Коррекция дозы не требуется.

Детям

Коррекция дозы не требуется (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

Путь введения

Инстиллируют в конъюнктивальный мешок пораженного глаза.

Пациентам необходимо следовать следующим рекомендациям:

- необходимо тщательно вымыть руки перед инстилляцией препарата и после процедуры,
- не следует касаться глаза и века кончиком капельницы флакона,
- после однократного использования флакон необходимо выбросить вместе с имеющимся остатком. Нельзя использовать оставшийся во флаконе раствор для следующей инстилляции.

Побочное действие

В ходе клинических исследований и согласно пострегистрационным данным по безопасности препарата Азидроп, капли глазные, были отмечены следующие связанные с лечением нежелательные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Гиперчувствительность.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто ($\geq 1/10$)

Глазной дискомфорт (зуд, жжение, покалывание) после закапывания препарата.

Часто ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Затуманивание зрения, ощущение «слипания век», инородного тела в глазу после закапывания препарата.

Нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Гиперемия конъюнктивы, слезотечение, эритема век.

Побочные реакции, которые не наблюдались в процессе клинических исследований.

Включение приведенных нежелательных реакций основывается на пост-регистрационных данных. Частота определена, исходя из $3/X$, где X представляет собой общий размер выборки, суммированной по всем релевантным клиническим исследованиям, которая при $3/879$ дает категорию «нечасто».

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Ангионевротический отек (отек Квинке).

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, кератит, экзема век, отек век, глазная аллергия.

Профиль нежелательных реакций у детей соответствует взрослой популяции, никаких побочных эффектов не было выявлено. Профиль безопасности для разных педиатрических групп был также идентичен (см. разделы «Фармакодинамика»).

Передозировка

Содержание азитромицина в упаковке для однократного применения достаточно для лечения обоих глаз, но недостаточно для возникновения нежелательных реакций при случайном внутривенном введении или приеме раствора внутрь.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования лекарственного взаимодействия препарата Азидроп не проводились.

В связи с отсутствием определяемых концентраций азитромицина в плазме при закапывании глазных капель Азидроп (см. раздел «Фармакокинетика»), взаимодействия ни с одним из лекарственных препаратов, взаимодействующих с азитромицином при приеме внутрь последнего, не ожидается.

В случае сопутствующего лечения другими офтальмологическими препаратами, препарат Азидроп следует закапывать в последнюю очередь, через 15 минут после инстилляций другого лекарственного препарата.

Особые указания

Глазные капли не следует вводить в виде инъекций или проглатывать.

Глазные капли нельзя вводить в виде пери- и интраокулярных инъекций.

При возникновении аллергической реакции на препарат лечение следует прекратить.

Пациента следует проинформировать о том, что не следует продолжать инстиллировать глазные капли после завершения трехдневного курса терапии, даже если остаточные признаки бактериального конъюнктивита сохраняются.

Облегчение симптомов обычно наступает в течение 3 дней. Если нет признаков улучшения после 3 дней, диагноз следует пересмотреть.

Пациентам с бактериальным конъюнктивитом не следует носить контактные линзы.

На фоне системного применения азитромицина сообщалось о случаях развития молниеносного гепатита, который потенциально может привести к угрожающей жизни печеночной недостаточности. При применении препарата в офтальмологии подобного риска не существует, поскольку системная экспозиция азитромицина крайне незначительна (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Сравнительные исследования эффективности и безопасности применения препарата при трахоматозных конъюнктивитах у детей младше 1 года не проводились. Однако, принимая во внимание опыт клинического применения у детей данной возрастной группы при трахоматозном конъюнктивите и учитывая опыт терапии препаратом Азидроп новорожденных детей с гнойными бактериальными конъюнктивитами, опасения в отношении безопасности и различия в патологическом процессе, позволяющие исключить применение глазных капель Азидроп у детей в возрасте младше одного года по данному показанию к применению, отсутствуют.

Новорождённые

Согласно существующим международным рекомендациям по лечению заболеваний глаз и мочеполового тракта, которые могут с высокой долей вероятности передаваться новорожденным, при конъюнктивите нетрахоматозного происхождения, вызываемом *Chlamydia trachomatis*, и конъюнктивите, вызываемом *Neisseria gonorrhoeae*, необходимо проведение системной терапии.

У новорождённых и детей в возрасте до 3 месяцев системные инфекции (такие как пневмония и бактериемия), вызываемые *Chlamydia trachomatis*, могут сопровождать конъюнктивиты. При подозрении на подобные состояния необходима системная терапия.

Препарат не предназначен для профилактики бактериального конъюнктивита у новорожденных.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучено.

После применения глазных капель может наблюдаться преходящее затуманивание зрения. В этом случае управление транспортными средствами или работа с механизмами до восстановления зрения не рекомендуется.

Форма выпуска

Капли глазные, 15 мг/г.

По 0,25 г в однодозовый прозрачный бесцветный флакон из полиэтилена низкой плотности. 6 флаконов спаяны между собой в виде ленты. По 1 ленте в герметично запаянном пакете из бумаги/полиэтилена/алюминиевой фольги. По 1 пакету вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

