

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОРАМІЦИН
(DORAMYCIN)

Склад:

діюча речовина: спіраміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить спіраміцину 3 000 000 МО;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, оболонка Opadry® II White 85F18422 (спирт полівініловий, частково гідролізований; титану діоксид (E 171); макрогол 4000; тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору з тисненням «DORA» та «3» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Спіраміцин – це антибіотик групи макролідів, який чинить бактерицидну дію.

Спектр антимікробної активності.

Критичні концентрації, які дають змогу диференціювати чутливі види мікроорганізмів від видів з проміжною чутливістю і останніх від резистентних видів, є такими: чутливі < 1 мг/л; резистентні > 4 мг/л.

Поширеність набутої резистентності у певних видів мікроорганізмів може відрізнятися залежно від географічного положення та певного проміжку часу. Тому корисно мати місцеву інформацію щодо поширеності резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Надані дані дають змогу лише оцінити вірогідність чутливості бактеріального штаму до цього антибіотика. Поширеність резистентності видів бактерій до спіраміцину у Франції наведена у таблиці нижче.

Категорія	Поширеність набутої резистентності у Франції (>10 %) (діапазон)
Чутливі види	
<u>Грамположитивні аероби</u> <i>Bacillus cereus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Enterococci</i> <i>Rhodococcus equi</i> <i>Staphylococcus</i> метицилінчутливі <i>Staphylococcus</i> метицилінрезистентні*	50–70 % 70–80 %
<i>Streptococcus B</i> Некласифіковані <i>streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	30–40 % 35–70 % 16–31 %
<u>Грамнегативні аероби</u> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Branhamella atarrhalis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Legionella</i> <i>Moraxella</i>	

<u>Анаероби</u> <i>Actinomyces</i> <i>Bacteroides</i> <i>Eubacterium</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	30–60 % 30–40 %
<u>Різні</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> Лептоспіри <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i>	
Помірно чутливі види (проміжний рівень чутливості <i>in vitro</i>)	
<u>Грамнегативні аероби</u> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<u>Різні</u> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<u>Анаероби</u> <i>Clostridium perfringens</i>	
Резистентні види	
<u>Грампозитивні аероби</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Nocardia asteroides</i>	
<u>Грамнегативні аероби</u> <i>Acinetobacter</i> Ентеробактерії <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i>	
<u>Анаероби</u> <i>Fusobacterium</i>	
<u>Різні</u> <i>Mycoplasma hominis</i>	

* Поширеність резистентності до метициліну становить 30–50 % серед усіх стафілококів, і вона характерна для стаціонарних відділень лікарень.

Активність спіраміцину проти *Toxoplasma gondii* була показана *in vitro* та *in vivo*.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального застосування абсорбція спіраміцину є швидкою, проте неповною, і не залежить від прийому їжі. Після прийому 6 000 000 МО спіраміцину максимальна концентрація у плазмі крові становить 3,3 мкг/мл.

Розподіл.

Ступінь зв'язування спіраміцину з білками плазми крові становить 10 %. Не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Однак проникає у грудне молоко.

Розподіл у тканинах і слині є дуже високим (легені – 20-60 мкг/г, мигдалини – 20-80 мкг/г, інфіковані синуси – 75-110 мкг/г, кістки скелета – 5–100 мкг/г).

Через 10 днів після припинення лікування концентрація спіраміцину у селезінці, печінці та нирках становить від 5 до 7 мкг/г.

Макроліди проникають та кумулюються у фагоцитах (нейтрофілах, моноцитах, перитонеальних та альвеолярних макрофагах). У людини концентрація у фагоцитах є високою. Ці властивості забезпечують ефективність спіраміцину у лікуванні інфекцій, спричинених внутрішньоклітинними бактеріями.

Метаболізм.

Метаболізм спіраміцину відбувається у печінці, в результаті чого утворюються активні метаболіти, хімічна структура яких є неідентифікованою.

Виведення.

Видимий період напіввиведення спіраміцину становить близько 8 годин. Велика кількість виділяється з жовчю: концентрація спіраміцину в жовчі у 15–40 разів вища, ніж у плазмі крові; у значній кількості виводиться з калом. 10 % отриманої перорально дози спіраміцину виводиться з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину:

- підтверджений тонзилофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамами антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані);
- гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамами антибіотиками є неможливим);
- суперінфекція при гострому бронхіті;
- загострення хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, що свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу;
- інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигінізація, ектима, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритразма;
- інфекції ротової порожнини;
- негонококові генітальні інфекції;
- хіміопрфілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих з алергією на бета-лактамі антибіотики;
- токсоплазмоз у вагітних жінок;
- прфілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину:
 - з метою ерадикації мікроорганізму (*Neisseria meningitidis*) у носоглотці;
 - як прфілактика: пацієнтам після лікування та перед поверненням до суспільного життя; пацієнтам, які контактували з особою з виділенням мокротиння протягом 10 днів, що передують його/її госпіталізації.

Спіраміцин не призначений для лікування менінгококового менінгіту.

Слід дотримуватися офіційних рекомендацій стосовно належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу.
- Застосування пацієнтам, які належать до групи ризику подовження QT-інтервалу, а саме:
 - пацієнтам, які мають в особистому або сімейному анамнезі вроджене подовження інтервалу QT (окрім випадків, коли цей діагноз був виключений за допомогою ЕКГ);
 - пацієнтам з подовженням інтервалу QT, яке спричинене лікарськими засобами або має метаболічне чи серцево-судинне походження.
- Одночасне застосування з лікарськими засобами, які спричиняють шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» («пірует»), такими як:
 - антиаритмічні препарати класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
 - антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
 - сультоприд (нейролептик групи бензамідів);
 - інші: препарати арсену, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно, мізоластин, левофлоксацин, моксифлоксацин, прукалопрід, тореміфен, вінкамін внутрішньовенно, еритроміцин внутрішньовенно, дронедарон, мехітазин, циталопрам, дизопірамід,

дофетилід, домперидон, есциталопрам, гідрохінідин, вандетаніб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Шлуночкова тахікардія типу «torsades de pointes».

Ці серйозне порушення серцевого ритму можуть спричинити певні антиаритмічні препарати або інші лікарські засоби. Спіраміцин для внутрішньовенного введення належить до лікарських засобів, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes». Сприяють її розвитку гіпокаліємія (при застосуванні діуретиків, які спричиняють гіпокаліємію, стимулюючих проносних засобів, амфотерицину В (внутрішньовенно), глюкокортикоїдів, тетракозактиду), а також брадикардія та наявне подовження інтервалу QT, вроджене чи набуте.

Засоби, які впливають на подовження QT-інтервалу.

Спіраміцин, як і інші макроліди, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що впливають на подовження інтервалу QT (наприклад клас ІА і ІІІ антиаритмічних лікарських засобів, трициклічні антидепресанти, деякі антибактеріальні засоби, нейролептики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації.

Див. розділ «Протипоказання».

Небажані комбінації.

Противіпаразитарні засоби, здатні спричинити шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (галофантрин, лумефантрин, пентамідин).

При одночасному застосуванні спіраміцину з такими засобами підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes». Якщо це можливо, слід припинити застосування одного з препаратів. Якщо комбінованого лікування уникнути не можна, слід попередньо перевірити інтервал QT та проводити ЕКГ-моніторинг.

Нейролептики, здатні спричинити шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сульпірид, тіаприд, зуклопентиксол).

При одночасному застосуванні спіраміцину з такими засобами підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes».

Метадон.

При одночасному застосуванні зі спіраміцином підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes».

Комбінації, які вимагають особливих запобіжних заходів при застосуванні.

Бета-адреноблокатори при серцевій недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол), засоби, що спричиняють брадикардію (зокрема антиаритмічні препарати класу Іа, бета-адреноблокатори, деякі антиаритмічні препарати класу ІІІ, деякі антагоністи кальцію, серцеві глікозиди, пілокарпін, антихолінестеразні засоби (амбемоніум, донепезил, галантамін, мемантин, неостигмін, піридостигмін, ривастигмін)).

При одночасному застосуванні спіраміцину з такими засобами підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes». У разі комбінованого лікування слід проводити контроль клінічного стану і ЕКГ-моніторинг.

Засоби, що спричиняють гіпокаліємію (діуретики, які спричиняють гіпокаліємію, окремо або разом з іншими препаратами, стимулюючі проносні засоби, глюкокортикоїди, тетракозактид, амфотерицин В внутрішньовенно).

При одночасному застосуванні спіраміцину з такими засобами підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes». У разі комбінованого лікування слід провести корегування низького рівня калію перед застосуванням та проводити контроль клінічного стану, рівнів електролітів та показників ЕКГ під час застосування.

Азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин.

При одночасному застосуванні спіраміцину з такими засобами підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes». У разі комбінованого лікування слід проводити контроль клінічного стану і ЕКГ-моніторинг.

Леводопа.

При одночасному застосуванні зі спіраміцином знижується абсорбція карбідопи та зменшується концентрація леводопи у плазмі крові. У разі комбінованого лікування слід здійснювати клінічний моніторинг при необхідності провести корекцію дозування леводопи.

Гідроксизин.

При одночасному застосуванні зі спіраміцином підвищується ризик розладів шлуночкового ритму, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes».

Специфічні застереження щодо дисбалансу міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС) (International Normalized Ratio (INR)).

Повідомляли про чисельні випадки підвищеної активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію. Наявність тяжкого ступеня інфекції або чітко вираженого запального процесу, вік пацієнта та його загальний стан є провокуючими факторами ризику. За цих обставин нелегко визначити, якою мірою сама інфекція або її лікування спричиняють дисбаланс МНС. Проте певні класи антибіотиків більшою мірою спричиняють виникнення цього дисбалансу, а саме: фторхінолони, макроліди, цикліни, ко-тримоксазол та окремі цефалоспорини.

Особливості застосування.

Ризик тяжких шкірних реакцій.

При застосуванні спіраміцину повідомляли про випадки розвитку тяжких шкірних реакцій, у тому числі синдрому Стівенса–Джонсона, токсичного епідермального некролізу і гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (ГГЕП). Необхідно інформувати пацієнтів про ознаки і симптоми цих станів та ретельно контролювати стан шкіри.

При виникненні будь-яких ознак або симптомів синдрому Стівенса–Джонсона, токсичного епідермального некролізу (наприклад, прогресуюче висипання на шкірі, часто з пухирями або ураженнями слизових оболонок) або ГГЕП (див. розділ «Побічні реакції») слід припинити застосування лікарського засобу. У подальшому будь-яке застосування спіраміцину як монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами протипоказано.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6- фосфатдегідрогенази.

Під час застосування спіраміцину спостерігалися дуже рідкісні випадки гемолітичної анемії у таких пацієнтів. Таким пацієнтам лікарський засіб застосовувати не рекомендується.

Ризик подовження QT-інтервалу.

Повідомлялося про випадки подовження QT-інтервалу у пацієнтів, які отримували макроліди, в тому числі спіраміцин.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими факторами ризику подовження QT-інтервалу, такими як, наприклад:

- некориговане порушення електролітної рівноваги (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія),
- вроджений синдром подовженого QT-інтервалу,
- захворювання серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія),
- одночасне застосування лікарських засобів з відомою здатністю подовжувати QT-інтервал (таких як протиаритмічні лікарські засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, деякі антибіотики і деякі антипсихотики),

Особи літнього віку, новонароджені і жінки можуть бути більш схильними до подовження QT-інтервалу (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції» та «Передозування»).

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Оскільки спіраміцин не виводиться нирками, немає необхідності в корекції дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю.

Застереження щодо допоміжних речовин.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

У разі необхідності лікарський засіб можна застосовувати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних або фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні спіраміцину вагітним жінкам.

Період годування груддю.

Спіраміцин проникає у грудне молоко у значній кількості. Були описані випадки розладів травлення у новонароджених. У разі необхідності застосування лікарського засобу слід відмовитися від грудного годування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не спостерігалось впливу спіраміцину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води.

Дорослі.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 6 000 000–9 000 000 МО (2–3 таблетки) 2–3 рази на добу.

Тривалість лікування визначає лікар залежно від клінічної ситуації (в середньому до 10 днів).

Тривалість терапії при тонзилофарингіті становить 10 днів.

Профілактика менінгококових менінгітів.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 3 000 000 МО кожні 12 годин протягом 5 днів.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Немає необхідності коригувати дозування лікарського засобу.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми.

Токсична доза спіраміцину невідома. Після застосування високих доз можуть виникнути ознаки розладу шлунково-кишкового тракту, зокрема нудота, блювання і діарея.

Спостерігалися випадки пролонгації інтервалу QT, яка зникла після припинення застосування спіраміцину, у новонароджених, яких лікували високими дозами, а також після внутрішньовенного введення спіраміцину у пацієнтів, які належать до групи ризику пролонгації інтервалу QT.

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Рекомендується перевірити тривалість інтервалу QT методом ЕКГ, особливо якщо також існують інші фактори ризику (гіпокаліємія, вроджена пролонгація інтервалу QTс, супутнє застосування лікарських засобів, що призводять до пролонгації QT-інтервалу та/або двонаправленої (поліморфної) шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes»). Специфічний антидот відсутній.

Побічні реакції.

Побічні реакції представлені за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту не можна оцінити за доступними даними).

Розлади з боку імунної системи:

невідомо – васкуліт, у тому числі пурпура Шенлейна – Геноха або ревматична пурпура, анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

невідомо – лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку серцево-судинної системи:

невідомо – подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), які можуть призвести до зупинки серця (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку травного тракту:

часто – диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, псевдомембранозний коліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

часто – висипання; невідомо – ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, генералізований гострий екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (див. розділ «Особливості застосування»), кропив'янка, свербіж, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєлла.

З боку нервової системи:

дуже часто – транзиторна парестезія; часто – транзиторна дистевзія.

З боку гепатобіліарної системи:

дуже рідко – відхилення від норми показників функції печінки; невідомо – змішаний або, у більш рідкісних випадках, – цитолітичний холестатичний гепатит.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 таблеток у блістері, 1 блістер в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина/

WORLD MEDICINE İLAC SAN. VE TİC. A.Ş., Turkey.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ОПЗЧ, квартал Г.О.Паша, 6-та вулиця, №30, Черкезкой/Текірдаг, Туреччина/

COSB G.O.Pasa Mah. 6. Cad. No:30, Cerkezkoy/Tekirdag, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.