

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Фромілід® уно (Fromilid® uno)

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину;

допоміжні речовини: натрію альгінат, натрію альгінат кальцієвий, лактози моногідрат, повідон, полісорбат 80, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, гіпромелоза, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричнево-жовтого кольору з витисненою літерою «U» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитроміцин. Код АТХ J01F A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій та пригніченням біосинтезу білка. Таблетки пролонгованої дії є однорідною кристалічною основою, яка при проходженні через шлунково-кишковий тракт забезпечує тривале вивільнення діючої речовини.

Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* відносно широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай вдвічі нижчі за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний стосовно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не ферментують лактозу, нечутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів таких мікроорганізмів:

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Інші мікроорганізми: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Мікобактерії: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), які включають *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до кларитроміцину.

Кларитроміцин активний *in vitro* відносно більшості штамів таких мікроорганізмів, однак клінічна ефективність та безпека його застосування не встановлені.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (групи C,F,G), *Viridans group streptococci*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Анаеробні грампозитивні мікроорганізми: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus*.

Спірохети: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni*.

Кларитроміцин чинить бактерицидну дію проти кількох штамів бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter spp.* та *H. Pylori*.

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-ОН-кларитроміцин. Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1-2 рази слабкіша за материнську субстанцію, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту вдвічі вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція та її основний метаболіт виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae* залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика.

Кінетика таблеток кларитроміцину пролонгованої дії порівнювалася з такою для таблеток негайного вивільнення по 250 і 500 мг. Величина абсорбції була еквівалентна при застосуванні еквівалентних доз. Абсолютна біодоступність становить близько 50 %. При багаторазовому прийомі препарату кумуляції не виявлено і характер метаболізму в організмі людини не змінюється.

Здорові суб'єкти

Після прийому кларитроміцину, таблеток пролонгованої дії, внутрішньо після їжі по 500 мг на день рівноважні максимальні концентрації (C_{max}) кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину у плазмі крові становили 1,3 і 0,48 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення препарату і його метаболіту складала відповідно 5,3 та 7,7 години. Після прийому 1000 мг кларитроміцину з пролонгованою дією на добу (2 таблетки по 500 мг) рівноважні максимальні концентрації кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину становлять у середньому 2,4 мкг/мл і 0,67 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення препарату та його основного метаболіту становлять відповідно 5,8 та 8,9 години. T_{max} при прийомі доз по 500 мг і 1000 мг на день досягався через 6 годин. Рівноважні концентрації і 14-ОН-кларитроміцину не збільшуються пропорційно до дози кларитроміцину, а періоди напіввиведення кларитроміцину і його основного метаболіта збільшуються з підвищенням дози. Нелінійний характер фармакокінетики кларитроміцину пов'язаний зі зменшенням утворення 14-гідроксильованого та N-деметильованого метаболітів при застосуванні більш високих доз. З сечею виводиться близько 40 % дози кларитроміцину, через кишечник – 30 %.

Пацієнти

Кларитроміцин і його метаболіт широко розподіляються у тканинах і рідинах організму. Після перорального прийому вміст кларитроміцину у спинномозковій рідині залишається невисоким (1-2 % від рівня у сироватці крові при нормальному стані гематоенцефалічного бар'єра). Концентрація кларитроміцину у тканинах зазвичай у кілька разів вища, ніж у сироватці крові.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з помірними та тяжким порушенням функції печінки, але зі збереженою функцією нирок корекція дози кларитроміцину не потрібна.

Порушення функції нирок.

При порушенні функції нирок збільшуються мінімальні і максимальні концентрації у плазмі крові, період напіввиведення і площа під кривою «концентрація/час» кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину. Константа елімінації та виведення із сечею зменшуються. Ступінь зміни цих показників залежить від ступеня порушення функції нирок – чим важче порушення, тим більше виражені зміни показників.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку рівень кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину в крові був вищим, а виведення - повільніше порівняно з таким у людей молодшого віку. Зміна фармакокінетики у пацієнтів літнього віку пов'язана у першу чергу з порушенням функціонального стану нирок, а не з віком пацієнта.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами.

- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт тощо).
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (фолікуліт, бешиха тощо).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кларитроміцину або до інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів препарату.
- Одночасне застосування з будь-яким із наступних препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*); алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності); інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статиї), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).
- Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.
- Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолазином.
- Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв (оскільки ця форма не дозволяє зменшити дозу нижче 500 мг в день).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказане через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії

Цизаприд, пімозид, астемізол і терфенадин

Підвищення рівнів цизаприду у сироватці крові спостерігалось при його супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsade de pointes*. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні пімозиду та кларитроміцину (див. «Протипоказання»). Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з серцевими аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsade de pointes* (див. «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при сумісному

застосуванні терфенадину та кларитроміцину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2–3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відмічалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків

Постмаркетингові повідомлення свідчать, що одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастати́ну). Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину

Лікарські засоби, що є індукторами СYP3A (наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторування плазмових рівнів індуктора СYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування СYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора СYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину у крові відомий або допускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Ефавіренс, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренс, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна по відношенню до різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має знижену активність щодо *Mycobacterium avium complex* (MAC), загальна активність щодо цього патогену може бути змінена. Тому для лікування MAC слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

Флуконазол

Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювались при сумісному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Застосування ритонавіру і кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Визначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідне коригування дози: при CL_{CR} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % до максимальної дози – 1 таблетка на день; при $CL_{CR} < 30$ мл/хв – необхідно зменшити. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із ослабленою функцією нирок при застосуванні ритонавіру в якості фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Антиаритмічні засоби

Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток піруетної шлуночкової тахікардії, що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторування для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.

Під час постмаркетингового застосування були повідомлення про гіпоглікемію при одночасному застосуванні кларитроміцину і дизопіраміду, тому необхідний моніторинг рівня глюкози крові при одночасному застосуванні цих засобів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

При сумісному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим СУР3А, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

СУР3А-пов'язані взаємодії

Спільне застосування кларитроміцину, відомого інгібітору ферменту СУР3А, і препарату, що головним чином метаболізується СУР3А, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СУР3А, особливо якщо СУР3А-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози, і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СУР3А у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що наступні лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим СУР3А ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, тріазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол

Застосування кларитроміцину (500 мг кожні 8 годин) в комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу (C_{max} , AUC₀₋₂₄, $t_{1/2}$ підвищувалося на 30 %, 89 % і 34 % відповідно). При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Спільне призначення кларитроміцину з силденафілом, тадалафілом або варденафілом, які як мінімум частково метаболізуються CYP3A, швидше за все призведе до збільшення експозиції інгібітора фосфодіестерази, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще ($p \leq 0,05$) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин

Толтеродин головним чином метаболізується 2D6-ізоформою цитохрому P450 (CYP2D6). Однак у популяції пацієнтів без CYP2D6 метаболізм відбувається через CYP3A. У цій популяції пригнічення CYP3A призводить до значного підвищення плазмових концентрацій толтеродину. Для таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Тріазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, тріазолам)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення та у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

Є постмаркетингові повідомлення про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість посилення фармакологічних ефектів з боку центральної нервової системи.

Інші види взаємодій

Аміноглікозиди

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами (див. «Особливості застосування»).

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно знизити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів з нормальною нирковою та печінковою функцією. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину у сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі; цього значною мірою можна уникнути, дотримуючись 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксіінозину дітям не повідомлялося. Така взаємодія малоймовірна при призначенні кларитроміцину для внутрішньовенного введення.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (наприклад фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на день) з атазанавіром (400 мг 1 раз на день), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну ну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Дози кларитроміцину понад 1000 мг на добу не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СYP3A4 (наприклад верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів.

У пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадиаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами СYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів або симптомів підсиленого або пролонгованого ефекту.

Саквінавір

Застосування кларитроміцину з саквінавіром (м'які желатинові капсули 3 рази на день), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення АUC рівноважного стану на 177 % та C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому АUC та C_{max} кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванні м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосування саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Якщо саквінавір застосовувати разом з ритонавіром, необхідно врахувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Верапаміл

Повідомлялося про розвиток артеріальної гіпотензії, брадиаритмії та лактоацидозу при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

Особливості застосування.

Призначати кларитроміцин вагітним жінкам, особливо у I триместрі, можливо у випадках, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинити надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і розпочати відповідну терапію.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із нирковою недостатністю (див. «Протипоказання»).

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотним. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів та симптомів гепатиту як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірного до загрожуючого життю ступеня тяжкості повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від помірного ступеня до коліту з летальним наслідком, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору кишечника, що може призвести до надмірного росту *C. difficile*. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.

Повідомлялося про посилення симптомів *myasthenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо пацієнтам похилого віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити для всіх пацієнтів, які отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказано (див. «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами. Слід проводити моніторинг вестибулярної та слухової функції під час та після лікування.

Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, гіпомагніемією, брадикардією (< 50 уд/хв) або при сумісному застосуванні з препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженими або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).

Пневмонія

Оскільки можливе існування резистентності *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У випадку госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

Інфекції шкіри та м'яких тканин від легкого до помірного ступеня тяжкості

Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, кожен з яких може бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У випадках, коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад, алергія), в якості препаратів першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. У даний час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, наприклад: інфекції, спричинені *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), *asne vulgaris*, бешихове запалення; та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.

У випадку розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS, хвороба Шенляйна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування. Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому СYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід звернути увагу на можливість перехресної резистентності між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, у т.ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *H. pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/Інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричинити виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід та розіглітазон кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

При сумісному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНС (міжнародне нормалізоване відношення) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A і одночасне застосування з кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, у свою чергу, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування. Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно зі статинами. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину).

Слід з обережністю одночасно призначати з іншими ототоксичними лікарськими засобами, особливо з аміноглікозидами, та під час і після лікування здійснювати моніторинг вестибулярної та слухової функції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. Кларитроміцин можна призначати лише у випадках, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода, особливо протягом перших трьох місяців вагітності. Кларитроміцин протипоказаний жінкам, які годують груддю.

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

Дані про вплив відсутні. Однак перед керуванням автотранспортом та іншими механізмами необхідно брати до уваги можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, сплутаність свідомості, галюцинації.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо під час прийому їжі, не розжовуючи і запиваючи водою.

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 500 мг (1 таблетка) через кожні 24 години, при тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг (2 таблетки) через кожні 24 години.

Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії і синуситів, які вимагають 6-14 днів терапії.

Застосування для пацієнтів із нирковою недостатністю: цю форму препарату не застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), оскільки вона не дозволяє адекватно зменшити дозу. Таким пацієнтам застосовувати таблетки кларитроміцину негайного вивільнення (Фромілід, таблетки по 250 мг або по 500 мг). Для пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) дозу знижувати на 50 % до максимальної дози кларитроміцину – 1 таблетка пролонгованої дії на добу.

Діти.

Застосування таблеток кларитроміцину дітям віком до 12 років не вивчалось. Пацієнтам цього віку слід застосовувати кларитроміцин у формі суспензії.

Передозування.

Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцину може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину, розвинулися порушення ментального статусу, параноїдна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою негайного промивання шлунка і симптоматичної терапії. Як і щодо інших макролідів, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз істотно змінювали рівень кларитроміцину в сироватці крові.

Побічні реакції.

Найчастішими та загальними побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Кларитроміцин може викликати функціональні кишково-шлункові розлади.

Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються з відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. Не існує суттєвої різниці у частоті цих побічних реакцій між групами пацієнтів, у яких були наявні або відсутні мікобактеріальні інфекції.

З обережністю застосовувати кларитроміцин із триазоламом, через ризик виникнення порушень з боку центральної нервової системи (наприклад сонливість та сплутаність свідомості).

Побічні ефекти, що можуть виникнути при терапії кларитроміцином, класифіковано за системою органів:

Інфекції та інвазії: целюліт¹, кандидоз ротової порожнини, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція; псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма.

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинофілія⁴, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість.

З боку метаболізму і харчування: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія⁵.

З боку психіки: безсоння, тривожність, нервозність³, скрикування³, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи: дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку, втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор, судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку органів слуху і лабіринту: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцевої системи: зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстрасистоли¹, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія.

З боку судин: вазодилатація¹, крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма¹, носова кровотеча², емболія судин легенів¹.

З боку травної системи: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, езофагіт¹, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки, холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз; бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип³, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, хвороба Шенляйна-Геноха.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія², рабдоміоліз² (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно зі статинами, фібратами, колхіцином або алопуринолом), міопатія.

З боку нирок і сечовидільної системи: підвищення креатиніну крові¹, підвищення сечовини крові¹, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та місце введення: флебіт у місці введення¹, біль, запалення у місці введення¹, нездужання⁴, лихоманка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, втомлюваність⁴.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові⁴, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

1,2,3,4 Про дані побічні реакції повідомлялося тільки при застосуванні препарату у формі:

1 – порошку ліофілізованого для приготування розчину для інфузій, 2 – таблеток пролонгованої дії, 3 – суспензії, 4 – таблеток негайного вивільнення.

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про артралгію, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та парестезію.

Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт переважним чином у пацієнтів, які одночасно приймали рифабутин. Більшість випадків були оборотними.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності особливо у пацієнтів літнього віку (див. «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням імунної системи

У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного та супутніх захворювань.

У дорослих хворих, які отримували кларитролміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ. Також виникали диспное, безсоння та сухість у роті, значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові, підвищення вмісту сечовини крові.

Тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть таким ж, як і у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 5 таблеток у блістері; 1 блістер у картонній коробці.

7 таблеток у блістері; 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця впровадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjenska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.