

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**Фромілід®
(Fromilid®)**

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг або 500 мг кларитроміцину;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль прежелатинізований, калію полакрилін, тальк, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, пропіленгліколь, барвник заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні опуклі таблетки злегка коричнювато-жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів, що взаємодіє з 50S рибосомальною субодиницею бактерій, таким чином пригнічуючи синтез білка.

В основному чинить бактеріостатичну, а в деяких випадках – також бактерицидну дію (відносно *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*).

Чутливими до кларитроміцину є такі мікроорганізми: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* і *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*; грампозитивні мікроорганізми (стрептококи та стафілококи, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*); грамнегативні мікроорганізми (*Haemophilus influenzae* і *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae* і *Neisseria meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter spp.* і *Helicobacter pylori*); деякі анаероби (*Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionobacterium spp.*, *Clostridium perfringens* і *Bacteroides melaninogenicus*); *Toxoplasma gondii* та всі мікобактерії, крім *Mycobacterium tuberculosis*.

Завдяки мінливій структурі рибосом клітин людини макроліди не зв'язуються з рибосомальними одиницями людської клітини, що і є причиною низької токсичності макролідів у людей.

Фармакокінетика.

Кларитроміцин добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить приблизно 55 % після перорального приймання дози. Їжа може уповільнити абсорбцію, проте суттєво не впливає на біодоступність кларитроміцину. Близько 20 % кларитроміцину одразу ж метаболізується з утворенням основного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину, який проявляє такий самий біологічний ефект, що і кларитроміцин. У здорових осіб він досягає концентрацій у сироватці крові, пропорційних до розміру пероральних доз. Максимальні концентрації в сироватці крові відзначаються менш ніж за 3 години. Після перорального застосування одноразової дози 250 мг кларитроміцину середні концентрації становлять від 0,62 мкг/мл до 0,84 мкг/мл; після одноразової дози 500 мг кларитроміцину – від 1,77 мкг/мл до 1,89 мкг/мл. Відповідні концентрації 14-гідроксикларитроміцину становлять від 0,4 мкг/мл до 0,7 мкг/мл після дози 250 мг та від 0,67 мкг/мл до 0,8 мкг/мл – після прийому дози 500 мг. Значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC x час) становлять 4 мкг/мл x год після дози 250 мг та 11 мкг/мл x год після дози 500 мг.

Стабільні концентрації досягаються після п'ятої дози 250 мг кларитроміцину при застосуванні 2 рази на добу; максимальна концентрація кларитроміцину становить 1 мкг/мл та 14-гідроксикларитроміцину – 0,6 мкг/мл.

Кларитроміцин добре проникає у рідини і тканини організму, де досягає концентрацій у 10 разів більших, ніж у плазмі крові. Великі концентрації виявлені у легенях (8,8 мг/кг), мигдаликах (1,6 мг/кг), слизовій оболонці носа, шкірі, слині, альвеолах, мокротинні та в середньому вусі. Об'єм розподілу кларитроміцину у здорових осіб після одноразової дози 250 мг та 500 мг становить 226–266 л/кг та 2,5 л/кг відповідно. Об'єм розподілу 14-гідроксикларитроміцину – 304–309 л. Зв'язування кларитроміцину з білками сироватки є слабким та оборотним.

Період напіввиведення кларитроміцину при дозі 250 мг/12 годин становить 3–4 години та при дозі 500 мг/12 годин – 5–7 годин.

Метаболізм та виведення

Кларитроміцин перетворюється у печінці. Було виявлено щонайменше 7 метаболітів. Найважливішим є 14-гідроксикларитроміцин. Кларитроміцин виводиться з сечею або у вигляді метаболіту чи у незмінному вигляді, та у меншому відсотку з калом (4 %). Приблизно 20 % 250 мг дози та 30 % 500 мг дози виводиться у незмінному стані з сечею. 10–15 % дози виводиться з сечею у вигляді 14-гідроксикларитроміцину.

Період напіввиведення кларитроміцину при дозі 250 мг/12 годин становить 3–4 години, та при дозі 500 мг/12 годин – 5–7 годин.

Вплив віку та хвороби на фармакокінетику

Діти та немовлята: згідно з дослідженнями, фармакокінетика кларитроміцину у дітей при дозі 7,5 мг/кг маси тіла 2 рази на добу була однаковою з фармакокінетикою у дорослих.

Пацієнти літнього віку: не існує необхідності у корегуванні дози у пацієнтів літнього віку, якщо вони не мають тяжких порушень функції нирок.

Вплив хвороби на фармакокінетику: після споживання 200 мг кларитроміцину спостерігалися збільшення максимальної концентрації та AUC та зменшення виведення кларитроміцину у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно зі здоровими особами. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок загальне виведення кларитроміцину зменшилося з 26,5 % до 3,3 %, порівняно зі здоровими особами. Ці результати показують, що необхідно зменшити дозу або продовжити інтервал дозування для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок.

Стабільні концентрації кларитроміцину у пацієнтів з порушеннями функції печінки не відрізняються від концентрацій у здорових осіб, але концентрації 14-гідрокси метаболіту є нижчими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами.

- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна антипова пневмонія).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт) та інфекції придаткових пазух носа.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани).
- Гострі та хронічні одонтогенні інфекції.
- Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*.
- Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *Helicobacter pylori* є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН).

Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо правильного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кларитроміцину або до інших макролідних антибіотиків або до будь-яких інгредієнтів препарату.
- Одночасне застосування з будь-яким з 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 (статины), що значною мірою мобілізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Пацієнтам, які мають в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Пацієнтам з гіпокаліємією (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. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолазином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії

Цизаприд, пімозид, астемізол і терфенадин

Підвищення рівнів цизаприду в сироватці крові спостерігалось при його сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків і *torsades de pointes*. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні пімозиду та кларитроміцину (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину у сироватці крові, що іноді асоціювалося з серцевими аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і «*torsades de pointes*» (див. розділ «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 призводило до будь-якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Ерготамін/дигідроерготамін

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане - (див. розділ «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, у свою чергу, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомляли 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 разі 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). Необхідний моніторинг стану 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 в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, 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.

Флюконазол

Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флюконазолом. 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 з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: при CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % до максимальної дози – 1 таблетка на добу; при $CL_{CR} < 30$ мл/хв – необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, 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.

CYP3A-пов'язані взаємодії

Спільне застосування кларитроміцину, відомого інгібітору ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може посилити або продовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад, карбамазепін) та/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози, і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що наступні лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим CYP3A 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. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

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 натеглінід і репаглінід, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Омепразол

Застосування кларитроміцину у комбінації з омепразолом у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. 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

Існує імовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин

Зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

Тріазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, тріазолам)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 рази 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 стану пацієнта для своєчасної корекції 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 мало ймовірний.

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 збільшення 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. розділ «Особливості застосування»).

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і Р-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Рgp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину.

Дигоксин

При постмаркетинговому спостереженні повідомляли 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 в 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 в сироватці крові. Цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиназину дітям не повідомляли. Досліджень взаємодії таблеток кларитроміцину пролонгованої дії і зидовудину не проводили.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (наприклад, фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомляли про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC 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 30–60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Дози кларитроміцину вище 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 CYP3A4 (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, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, 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 посиленого або пролонгованого ефекту.

Саквінавір

Застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) з саквінавіром (м'які желатинові капсули 1200 мг 3 рази на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення AUC рівноважного стану на 177 % та C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням 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. Коли саквінавір застосовувати разом з ритонавіром, необхідно врахувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

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

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час застосування кларитроміцину повідомляли 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. Іноді повідомляли про печінкову недостатність із 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 діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD), повідомляли при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. 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*, повідомляли навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. У разі виникнення псевдомембранозного коліту необхідно припинити лікування кларитроміцином незалежно від показань, за якими його було призначено. Необхідно провести мікробіологічне дослідження та розпочати необхідне лікування. Слід уникати препаратів, що пригнічують перистальтику.

Кларитроміцин виводиться головним чином печінкою. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, а також із порушенням функції нирок помірного або тяжкого ступеня.

Колхіцин

Повідомляли про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам (див. розділ «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.

Серцево-судинні події

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що свідчить про ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалось при лікуванні макролідами, включаючи кларитроміцин (див. розділ «Побічні реакції»). З огляду на те, що нижчезазначені ситуації можуть призвести до підвищеного ризику шлуночкових аритмій (включаючи *torsades de pointes*), кларитроміцин слід з обережністю застосовувати нижчезазначеним групам пацієнтів.

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією.
- Пацієнти з порушеннями електролітного балансу, такими як гіпомагніємія. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з гіпокаліємією (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, цизапридом, пімозидом і терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Результати епідеміологічних досліджень щодо ризику несприятливих серцево-судинних наслідків застосування макролідів досить різні. Деякі спостереження виявили рідкісний короткотерміновий ризик розвитку аритмії, інфаркту міокарда та летального серцево-судинного наслідку, пов'язаного з застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Розгляд цих результатів при призначенні кларитроміцину має бути збалансованим щодо переваг лікування.

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), *acne vulgaris*, бешихове запалення; та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.

У випадку розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна

реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (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 CYP3A4 (див. розділ «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.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомляли про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії. Якщо одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад похідних сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. При настанні вагітності кларитроміцин не слід застосовувати без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Період годування груддю.

Кларитроміцин проникає у грудне молоко. На період лікування препаратом слід припинити годування груддю.

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

Дані про вплив відсутні. Однак слід брати до уваги можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація, що може вплинути на швидкість психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води незалежно від прийому їжі.

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг 2 рази на добу, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг 2 рази на добу. Звичайна тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 днів.

Лікування одонтогенних інфекцій.

Застосовувати по 250 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

Застосування для пацієнтів із мікобактеріальною інфекцією.

Початкова доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на добу. Якщо протягом 3–4 тижнів лікування не спостерігається покращення клінічних ознак або бактеріологічних показників, доза кларитроміцину може бути підвищена до 1000 мг 2 рази на добу.

Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених комплексом *Mycobacterium avium*, у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність препарату, що має медичне підтвердження. Кларитроміцин необхідно застосовувати у комплексі з іншими антимікробактеріальними препаратами.

Тривалість лікування інших нетуберкульозних мікобактеріальних інфекцій визначається лікарем індивідуально.

Ерадикація Helicobacter pylori у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки (дорослі):

Потрійна терапія (7–10 днів)

500 мг кларитроміцину 2 рази на добу одночасно з прийомом амоксициліну 1000 мг 2 рази на добу та омепразолу 20 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів.

Потрійна терапія (10 днів)

500 мг кларитроміцину 2 рази на добу, 30 мг ланзопразолу 2 рази на добу та 1000 мг амоксициліну 2 рази на добу протягом 10 днів.

Подвійна терапія (14 днів)

500 мг кларитроміцину 3 рази на добу разом з 40 мг омепразолу 1 раз на добу протягом 14 днів, далі 20 мг або 40 мг омепразолу 1 раз на добу протягом наступних 14 днів.

Подвійна терапія (14 днів)

500 мг кларитроміцину 3 рази на добу з 60 мг ланзопразолу 1 раз на добу протягом 14 днів. Може потребуватися подальше пригнічення секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.

Кларитроміцин слід також застосовувати у таких терапевтичних схемах:

Кларитроміцин + тинідазол та омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин + метронідазол та омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин + тетрациклін, вісмуту субсаліцилат або ранітидин;

кларитроміцин + амоксицилін та ланзопразол;

кларитроміцин + ранітидин вісмуту цитрат.

Застосування для осіб літнього віку: як для дорослих.

Застосування для пацієнтів із нирковою недостатністю: зазвичай корекція дози не потрібна, окрім пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Якщо корекція дози необхідна, добову дозу слід зменшити вдвічі, тобто застосовувати 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу у разі більш тяжких інфекцій. У таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів.

Діти. Дітям віком до 12 років слід застосовувати препарат у формі суспензії.

Передозування.

Симптоми: блювання, абдомінальний біль, головний біль та запаморочення. В одного пацієнта з біполярним розладом в анамнезі після прийому 8 г кларитроміцину були описані зміни психічного стану, параноїдальна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія.

Лікування: промивання шлунка та симптоматична терапія. Як і у випадку з іншими макролідами, малоімовірно, щоб гемодіаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

Побічні реакції.

Кларитроміцин зазвичай добре переноситься.

Найчастішими та загальними побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. 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.

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, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

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: дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку, втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор, судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

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

З боку серця: зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстасистолі¹, 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, гастроезофагеальне рефлюксне захворювання², 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, тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS), акне, хвороба Шенляйна–Геноха.

З боку опорно-рухової системи 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, артралгія.

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, пропасниця³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, стомлюваність⁴.

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 повідомляли тільки при застосуванні препарату у формі:

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

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

Пацієнти з порушенням імунної системи

У хворих на СНІД та в 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 кларитроміцин 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.

У цих пацієнтів з порушенням імунної системи проводили оцінку лабораторних показників, аналізуючи ті показники, що виходять за межі значного аномального рівня (тобто крайньої верхньої або нижньої межі) для визначеного тесту. За цим критерієм, у 2–3 % цих пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалось значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів азоту сечовини крові.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C у захищеному від вологи місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 7 таблеток у блістері; 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 провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.