

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФРОМІЛІД®

(FROMILID®)

Склад:

діюча речовина: 5 мл суспензії для орального застосування (1 шприц для перорального застосування суспензії) містять кларитроміцину 125 мг;

допоміжні речовини: карбомер, повідон, гіпромелози фталат НР 55, тальк, олія рицинова, ксантанова камедь, ароматизатор банановий, калію сорбат, кислота лимонна безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (Е 171), сахароза.

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: маленькі, неоднорідні гранули від білого до майже білого кольору з банановим ароматом.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J 01F A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний відносно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно проти *H. Pylori*, активність кларитроміцину вища при нейтральному рН, ніж при кислому рН. *In vitro* та *in vivo* дані свідчать про високу ефективність кларитроміцину проти клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія

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

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *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 не чутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: H. Pylori.

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

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

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

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

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni*.

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

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН-кларитроміцин). Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1-2 рази слабше вихідної речовини, за винятком *Haemophilus influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* вихідна речовина і її основний метаболіт виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *Haemophilus influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика.

Кларитроміцин швидко і добре всмоктується із травного тракту. Мікробіологічно активний 14(R)-гідроксикларитроміцин утворюється при першому проходженні через печінку. Їжа істотно не впливає на біологічну доступність препарату. Хоча фармакокінетика кларитроміцину нелінійна, стабільні концентрації встановлюються протягом 2 послідовних днів прийому.

Фармакокінетичні параметри після прийому п'ятої дози 250 мг кларитроміцину, суспензії для дітей, становили: C_{max} -1,98 мкг/мл, AUC-11,5 мкг год/мл, T_{max} -2,8 години і TS 3,2 години для кларитроміцину і 0,67 мкг/мл, 5,33 мкг год/мл, 2,9 години і 4,9 години для 14-ОН-кларитроміцину відповідно.

Концентрації кларитроміцину в тканинах організму у кілька разів вищі, ніж у сироватці крові. В тонзиллярній і легеневій тканинах спостерігаються підвищені концентрації кларитроміцину. Концентрації кларитроміцину в рідині середнього вуха перевищують концентрації в сироватці крові. Кларитроміцин при застосуванні в терапевтичних дозах зв'язується з білками плазми приблизно на 80 %. 14-гідроксикларитроміцин є основним метаболітом, що виділяється нирками, і становить приблизно 10-15 % від прийнятої дози. Більша частина від залишку дози виділяється з фекаліями, в основному із жовчю. 5-10 % від батьківської сполуки виділяється з фекаліями.

Стабільні концентрації кларитроміцину у пацієнтів з порушенням функції печінки та у здорових добровольців не відрізняються, крім більш низьких концентрацій 14-ОН-кларитроміцину при печінковій дисфункції.

У пацієнтів з порушеною функцією нирок, що отримували 500 мг дози, значення фармакокінетичних параметрів зростають відповідно із ступенем тяжкості ниркової недостатності.

Вік пацієнтів не впливає на фармакокінетичні параметри кларитроміцину.

У ВІЛ-інфікованих дітей при прийомі кларитроміцину у дозах 15-30 мг/кг/день (доза поділена на два прийоми) були більш високі концентрації кларитроміцину в плазмі і довший період напіввиведення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- Інфекції нижніх дихальних шляхів (наприклад, бронхіт, гостра крупозна пневмонія, первинна атипова пневмонія).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа.
- Гострий середній отит.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (такі як імпетиго, бешиха, фолікуліт, фурункульоз, інфіковані рани).

- Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату.
- Одночасне застосування астемізолу, цизаприду, пімозиду, терфенадину (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*)), алкалоїдів ріжків, наприклад ерготаміну, дигідроерготаміну (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатину або симвастатину), 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. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades 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 (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолaziном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказане через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодій.

Цизаприд, пімозид, астемізол, 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 *torsade de pointes*. Подібні ефекти відмічалися 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 й ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом ішемією кінцівок та інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

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 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 CYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (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 CYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування CYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора CYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи ув'єту.

Вплив нижчезазначених лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може бути потрібна 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 в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна відносно різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути знижений через сумісне 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 понижenu активність проти *Mycobacterium avium complex* (MAC), загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування MAC слід розглянути доцільність застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

Флуконазол

Застосування флуконазолу 200 мг на добу разом з кларитроміцином 500 мг 2 рази на добу у 21 добровольця призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину в середньому на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювались при сумісному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Фармакокінетичне дослідження показало, що застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин спричиняло значне пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відмічалось повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідна корекція дози: для пацієнтів з CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{CR} < 30$ мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Кларитроміцин у дозах, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом із ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити пацієнтам із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір (див. нижче «Двобічно спрямовані лікарські взаємодії»).

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Антиаритмічні засоби

Були постмаркетингові повідомлення про розвиток піруетної шлуночкової тахікардії, що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг 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 дизопірамід, 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 CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

CYP3A-пов'язані взаємодії

Сумісне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може спричинити підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, в свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережним при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A, у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же 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, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відмічений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол

Застосування кларитроміцину (500 мг кожні 8 годин) у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу (C_{max} , AUC_{0-24} , $t_{1/2}$ 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

Існує ймовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази, які хоча б частково метаболізуються CYP3A (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 ($p \leq 0,05$) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну в плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин

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

Тριαзолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

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 стану пацієнта для своєчасної корекції дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи триазолам 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 (таких як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і триазоламу. Слід спостерігати за станом пацієнта, враховуючи можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

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 і інші макроліди можуть пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і CYP3A кларитроміцином може спричинити підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину слід знизити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів із 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 в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин одночасно 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 і зидовудину у ВІЧ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, але цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксиназину у дітей не повідомлялося. Така взаємодія малоімовірна при призначенні кларитроміцину для внутрішньовенного введення.

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 з фенітоїном та вальпроатом). 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 двічі на день) з атазанавіром (400 мг один раз на день), 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 знижувати дозу пацієнтам 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, вищі ніж 1000 мг на день, 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 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, що отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, в зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. У разі застосування ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів чи симптомів підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір

Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, у 12 здорових добровольців 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 збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовують разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

Кларитроміцин не слід призначати вагітним жінкам без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, особливо у I триместрі вагітності.

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинювати надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід почати відповідну терапію.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

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. Іноді 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 тяжкості 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.

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

Колхіцин

Повідомлялося 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. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (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, гіпомагніємією, брадикардією (<50 уд./хв) або разом з іншими препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим чи 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 разі 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 разі коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад у разі алергії), як препарати 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 інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, бешихового запалення; та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.

У разі розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS, хвороба Шенлейна-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. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід звернути увагу на можливу перехресну резистентність між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії. У разі коли 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. «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. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНВ та протромбіновий час.

Сахароза

Препарат містить сахарозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості фруктози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або недостатністю цукрази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат. Необхідно також брати до уваги вміст сахарози, призначаючи цей препарат пацієнтам з цукровим діабетом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

Період годування груддю.

Кларитроміцин виділяється 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 тощо, що може вплинути на швидкість психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Немікобактеріальні інфекції

Для лікування немікобактеріальних інфекцій рекомендована доза для немовлят і дітей віком від 6 місяців до 12 років становить від 7,5 мг/кг 2 рази на добу до максимальної – 500 мг 2 рази на добу. Тривалість лікування зазвичай становить 5-10 діб залежно від виду збудника та тяжкості перебігу захворювання. Суспензію застосовують незалежно від прийому їжі (можна приймати з молоком).

Рекомендовано давати дітям випити трохи рідини після прийому цієї суспензії. Суспензія для перорального застосування містить дрібні гранули, які дитина не повинна розжовувати, оскільки їхній вміст гіркий на смак. Для прийому дози додається шприц для перорального застосування. В одному повному шприці – 5 мл суспензії, яка містить 125 мг. Після кожного застосування шприц слід промити водою.

Дозування препарату для лікування дітей з немікобактеріальною інфекцією залежно від маси тіла.

Маса тіла дитини* (кг)	Доза в мл суспензії для прийому внутрішньо 125 мг/5 мл (шприц)	Доза, мг
8-11	2,5 мл 2 рази на добу (½)	62,5
12-19	5 мл 2 рази на добу (1)	125
20-29	7,5 мл 2 рази на добу (1½)	187,5
30-40	10 мл 2 рази на добу (2)	250

*Дітям з масою тіла до 8 кг дозу слід розраховувати на кілограм маси тіла (7,5 мг/кг 2 рази на добу).

Дозування при нирковій недостатності. Дітям з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв дозу препарату слід зменшити на 50 %. Лікування повинно тривати не довше 14 днів.

Мікобактеріальні інфекції

Для лікування мікобактеріальних інфекцій рекомендована доза кларитроміцину у вигляді суспензії для дітей становить від 7,5 до 15 мг/кг на добу, розподілена на 2 прийоми.

Дозування препарату для лікування дітей з мікобактеріальною інфекцією залежно від маси тіла.

Маса тіла дитини*	Доза в мл суспензії для прийому внутрішньо 125 мг/5 мл (шприц)	
	7,5 мг/кг	15 мг/кг
8-11 кг	2,5 мл 2 рази на добу (½)	5 мл 2 рази на добу (1)
12-19 кг	5 мл 2 рази на добу (1)	10 мл 2 рази на добу (2)
20-29 кг	7,5 мл 2 рази на добу (1½)	15 мл 2 рази на добу (3)
30-40 кг	10 мл 2 рази на добу (2)	20 мл 2 рази на добу (4)

*Дітям з масою тіла до 8 кг дозу слід розраховувати на кілограм маси тіла (7,5-15 мг/кг/добу).

Лікування продовжують, поки спостерігається клінічна ефективність від застосування препарату (може знадобитися додаткова терапія у комбінації з іншими антимікобактеріальними препаратами).

Приготування суспензії

Для приготування 60 мл суспензії необхідно 42 мл очищеної або кип'яченої та охолодженої води.

Струсити пляшку, щоб вільно розсипалися гранули. Додати приблизно ½ необхідної кількості води.

Негайно добре струсити так, щоб вміст змішався з водою, потім додати решту води. Негайно знову добре струсити. Приготована суспензія має досягати позначки на пляшці.

Уникати інтенсивного та/або тривалого струшування. Перед кожним застосуванням препарату слід струшувати флакон для відновлення суспензії.

Діти.

Клінічні дослідження застосування кларитроміцину у формі суспензії проводилися за участю дітей віком від 6 місяців до 12 років, тому кларитроміцин у формі суспензії призначають дітям віком від 6 місяців до 12 років.

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.

При виникненні будь-яких небажаних реакцій лікування слід припинити та звернутися до лікаря.

Найчастішими та найпоширенішими 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 із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків.

Побічні ефекти, які можуть виникнути під час лікування кларитроміцином, розподілені на групи за частотою виникнення, а саме:

- дуже часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);
- рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);
- дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

У кожній групі, утвореній за частотою виникнення, побічні ефекти представлені у порядку зниження серйозності.

Інфекції та інвазії

- нечасто: целюліт¹, кандидоз ротової порожнини, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція;
- невідомо: псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма.

З боку крові і лімфатичної системи

- нечасто: лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитомія³, еозинофілія⁴;
- невідомо: агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

- нечасто: анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість;
- невідомо: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму і харчування

- нечасто: анорексія, зниження апетиту;
- невідомо: гіпоглікемія.

З боку психіки

- часто: безсоння;
- нечасто: тривожність, нервозність³;
- невідомо: скрикування³, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи

- часто: дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку;
- нечасто: втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор;
- невідомо: судоми, агезія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку органів слуху і лабіринтні порушення

- часто: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах;
- невідомо: втрата слуху.

Кардіальні порушення

- нечасто: зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстасистоли¹, відчуття серцебиття;
- невідомо: піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія.

Судинні порушення

- часто: вазодилатація¹;
- невідомо: крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

- нечасто: астма¹, носова кровотеча², емболія судин легень¹.

З боку травного тракту

- часто: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі;
- нечасто: езофагіт¹, гастроезофагеальна рефлексна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм;
- невідомо: гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

Порушення гепатобіліарної системи

- часто: відхилення від норми функціональних тестів печінки;
- нечасто: холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ;
- невідомо: печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

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

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

- нечасто: м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія²;
- невідомо: рабдоміоліз² (за деякими повідомленнями, рабдоміоліз виникав, коли кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія, артралгія.
- *З боку нирок і сечовидільної системи*
- нечасто: підвищення креатиніну крові¹, підвищення сечовини крові¹;
- невідомо: ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та місце введення

- дуже часто: флебіт у місці введення¹;
- часто: біль, запалення у місці введення¹;
- нечасто: нездужання⁴, лихоманка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, втомлюваність⁴.

Лабораторні дослідження

- нечасто: зміна співвідношення альбумін-глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴;
- невідомо: 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.

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

Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей відповідає таким же у дорослих.

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 з застосуванням препарату, від симптомів основного або 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 рівня АЛТ та АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті. Також повідомлялося про значне підвищення рівня АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів в крові.

Термін придатності. 2 роки.

Приготовлену суспензію слід використати протягом 14 днів за умови зберігання при температурі не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Гранули для приготування суспензії 60 мл (125 мг/5 мл) для перорального застосування у скляному флаконі з пластмасовою кришкою, шприц для перорального введення суспензії в 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.

Адреса виробничої ділянки, відповідальної за контроль серії та випуск серії:

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

Адреса виробничої ділянки, відповідальної за виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування:

Уліца Рада Пушеняка 10, Лютомер, 9240, Словенія/

Ulica Rada Pusenjaka 10, Ljutomer, 9240, Slovenia.