

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Фромілід®

(Fromilid®)

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

5 мл суспензії (1 шприц) містить кларитроміцину 250 мг;

допоміжні речовини: карбомер, повідон, гіпромелози фталат (HP 55) тальк, олія рицинова очищена, ксантанова камедь, ароматизатор апельсиновий, кислота лимонна безводна, натрію сахарин, моноамоній гліциризинат, неогесперидину дигідрохалькон, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E 171), сахароза, калію сорбат.

Лікарська форма. Гранули для приготування суспензії для орального застосування

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

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитроміцин.

Код АТХ J01F A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиноцею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* щодо широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі, ніж МПК еритроміцину.

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 і грамнегативні бактерії, що не продукують 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 (оксацилін)-резистентних 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 (группы C,F,G), Viridans group streptococci.*

Аеробні грамнегативні мікроорганізми*Bordetella pertussis, Pasteurella multocida.*

Інші мікроорганізми*Chlamydia trachomatis.*

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 pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori та 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 слабша за початкову речовину, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* початкова речовина і її основний метаболіт проявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика.

Кларитроміцин швидко і добре всмоктується із травного тракту. Мікробіологічно активний 14-ОН-кларитроміцин утворюється при першому проходженні через печінку. Їжа істотно не впливає на біологічну доступність препарату. Хоча фармакокінетика кларитроміцину не лінійна, стабільні концентрації встановлюються протягом двох послідовних днів прийому препарату.

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

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

Рівноважні 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 із порушеною функцією нирок які приймали 500 мг кларитроміцину, значення фармакокінетичних параметрів зростали відповідно до ступеня тяжкості ниркової недостатності.

Вік пацієнтів не впливає на фармакокінетичні параметри кларитроміцину.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- ☐ інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія, первинна атипова пневмонія);
- ☐ інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт) та інфекції придаткових пазух носа;
- ☐ гострий отит середнього вуха;
- ☐ інфекції шкіри та її придатків (фолікуліт, імпетиго, бешиха, фурункульоз, інфіковані рани);
- ☐ дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii*.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кларитроміцину або до інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів препарату.
- Супутнє 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 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.

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, пімозиду і терфенадину у сироватці крові спостерігалось при їх 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 відзначалися 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 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, 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 разі, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу ефективну дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг станів 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 рівня рифабутину та зниження рівня кларитроміцину у сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив нижчезазначених лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину у 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 у 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 не досягнутий 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 знижену 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

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

Ритонавір

Застосування ритонавіру і кларитроміцину спричиняло значне пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів із 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 зменшити на 50 %. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($Cl_{CR} < 30$ мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити 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.

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-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 цих засобів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

При сумісному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

СYP3A-пов'язані взаємодії

Сумісне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може спричинити підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у 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 екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися 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 відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

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, 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 ($p < 0,05$) 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 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.

Триаолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг 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 малоімовірний.

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 Р-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 зменшити 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 Р-глікопротеїну (Рgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Рgp. При одночасному застосуванні пригнічення Рgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у 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 у сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин. Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЧ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину у 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.

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 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.

Двобічний вплив лікарських засобів

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 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 понад 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 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. 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 2 рази на день) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг 3 рази на день), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, 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 у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати 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 застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

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

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.

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит із 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 діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD) повідомлялося 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*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.

Повідомлялося про посилення симптомів міастенії ґравіс (myasthenia gravis) у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, 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. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення 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 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 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 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 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 препарат 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* (еритразма), *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 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. «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»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4 і одночасне застосування із 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 разі, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу ефективну 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 та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід та розиглітазон кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, 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. Поки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Сахароза

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Кларитроміцин можна призначати лише у виняткових випадках, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода.

Кларитроміцин проникає у грудне молоко. Жінкам, які годують груддю, не слід призначати кларитроміцин.

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

Для лікування *немікобактеріальних інфекцій* рекомендована доза Фроміліду для дітей віком від 6 місяців до 12 років становить 7,5 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза – 500 мг (10 мл) 2 рази на добу (кожні 12 годин).

Тривалість лікування зазвичай становить 5-10 днів залежно від виду збудника та тяжкості перебігу захворювання. Суспензію застосовувати незалежно від прийому їжі (можна приймати з молоком).

Таблиця 1

Дозування препарату залежно від маси тіла дитини	
Маса тіла* дитини (кг)	250 мг/5 мл
	доза (мл) x 2 рази на добу
8-11	1,25 мл
12-19	2,5 мл
20-29	3,75 мл
30-40	5 мл

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

Мікобактеріальні інфекції

Для лікування мікобактеріальних інфекцій рекомендована для дітей доза Фроміліду у формі суспензії становить від 7,5 до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу з огляду на індивідуальну клінічну оцінку лікарем стану пацієнта та тяжкості захворювання.

Лікування продовжувати поки спостерігається клінічна ефективність від застосування препарату (може бути потрібним додавання інших антимікобактеріальних препаратів).

Таблиця 2

Дозування, що рекомендується для дітей з мікобактеріальною інфекцією, залежно від маси тіла		
Маса тіла* дитини (кг)	кількість суспензії Фроміліду 250 мг/5 мл (на добу)	
	7,5 мг/кг 2 рази на добу	15 мг/кг 2 рази на добу
8-11	1,25 мл	2,5 мл
12-19	2,5 мл	5 мл
20-29	3,75 мл	7,5 мл
30-40	5 мл	10 мл

* Дітям з масою тіла до 8 кг дозу необхідно розраховувати на кілограм маси тіла (7,5-15 мг/кг 2 рази на добу).

Дозування при нирковій недостатності

Дітям з кліренсом креатиніну менше 0,5 мл/с (30 мл/хв) або рівень креатиніну у сироватці крові становить > 290 мкмоль/л (3,3 мг/100 мл), дозу слід зменшити на 50 % чи подвоїти інтервал між прийомами доз.

Лікування повинно тривати не більше 14 днів.

Приготування суспензії. Суспензія для орального застосування містить гранули маленьких розмірів, які не слід розжовувати, оскільки їх вміст гіркий на смак. Для відмірювання дози надається шприц для орального введення. В одному повному шприці міститься 5 мл суспензії (250 мг кларитроміцину). Після кожного застосування шприц слід промити водою.

Для приготування 60 мл суспензії (250 мг/5 мл) потрібно 42 мл очищеної або кип'яченої та охолодженої води. Струшувати флакон, щоб роз'єднати гранули. Додати приблизно ½ об'єму необхідної кількості води і ретельно струшувати до переходу всіх твердих часток у форму суспензії. Додати воду, що залишилася, до відмітки на флаконі і добре струшувати. Треба уникати інтенсивного та/або тривалого струшування. Перед кожним застосуванням препарату слід струшувати флакон для відновлення суспензії.

Діти.

Для застосування дітям віком від 6 місяців до 12 років.

Передозування.

Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів захворювання шлунково-кишкового тракту. В одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 г кларитроміцину, розвинулися зміни розумового стану, параноїдна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати шляхом негайного промивання шлунка та застосування симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, мало ймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину у сироватці крові.

Побічні реакції.

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.

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

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитомія³, еозинофілія⁴, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції гіперчутливість, анафілактичні реакції.

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

З боку психіки: безсоння, тривожність, нервозність³, скарікування³, 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, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

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

Кардіальні порушення: зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстасистоли¹, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія.

Судинні порушення: вазодилатація¹, крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння астма¹, носова кровотеча², емболія судин легень¹.

З боку травного тракту: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, езофагіт, гастроезофагеальна рефлексна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

Порушення гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки, холеста³ гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, 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-рухової системи та сполучної тканини: м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія², рабдоміоліз³ (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.

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

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

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулінів, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, 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.

Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк.

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

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.

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, та симптоми 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.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Приготовлену суспензію слід використати протягом 14 днів за умови зберігання в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C в захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Гранули для приготування 60 мл суспензії (250 мг/5 мл) для орального застосування у скляному флаконі з кришкою, шприц для орального введення суспензії 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/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.