ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Фромілід® уно

(Fromilid® uno)

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину;

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

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитроміцин. Код АТХ J01F A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв’язуванням з 5OS-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій та пригніченням біосинтезу білка. Таблетки з модифікованим вивільненням є однорідною кристалічною основою, яка при проходженні через шлунково-кишковий тракт забезпечує пролонговане вивільнення діючої речовини.

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

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний стосовно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumonie*. Має бактерицидну дію проти *H. pylori*; активність кларитроміцину вища при

нейтральному pH, ніж при кислому pH. Кларитроміцин ефективний проти клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не ферментують лактозу, нечутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія

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

Грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus* (чутливість до метициліну); *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae; Streptococcus agalactiae; Listeria monocytogenes.*

Грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae; Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori; Campylobacter jejuni.*

Мікоплазма: *Mycoplasma pneumoniae; Ureaplasma urealyticum.*

Інші організми: *Chlamydia trachomatis; Mycobacterium avium; Mycobacterium leprae; Chlamydia pneumoniae.*

Анаеробні: Чутливий до макролідів *Bacteriodes fragilis; Clostridium perfringens; Peptococcus species; Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes.*

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

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин. Метаболіт менш активний, ніж вихідна речовина для більшості організмів, включаючи *Mycobacterium spp.* Винятком є *Haemophilus influenza*, де 14-гідроксиметаболіт є вдвічі активнішим, ніж вихідна сполука.

Фармакокінетика.

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

Здорові суб'єкти

Після прийому кларитроміцину, таблеток пролонгованої дії, внутрішньо після їжі по 500 мг на день рівноважні максимальні концентрації (C_{max}) кларитроміцину і 14-гідроксикларитроміцину у плазмі крові становили 1,3 і 0,48 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення препарату і його метаболіту становили відповідно 5,3 та 7,7 години. Після прийому 1000 мг кларитроміцину з пролонгованою дією на добу (2 таблетки по 500 мг) рівноважні максимальні концентрації кларитроміцину і 14-гідроксикларитроміцину становили у середньому 2,4 мкг/мл і 0,67 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення препарату та його основного метаболіту становили відповідно 5,8 та 8,9 години. T_{max} при прийомі доз по 500 мг і 1000 мг на день досягався через 6 годин. Рівноважні концентрації і 14-гідроксикларитроміцину не збільшуються пропорційно до

дози кларитроміцину, а періоди напіввиведення кларитроміцину і його основного метаболіта збільшуються з підвищенням дози. Нелінійний характер фармакокінетики кларитроміцину пов’язаний зі зменшенням утворення 14-гідроксильованого та N-деметильованого метаболітів при застосуванні більш високих доз. З сечею виводиться близько 40 % дози кларитроміцину, через кишечник – 30 %.

Пацієнти

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

Порушення функції печінки.

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

Порушення функції нирок.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

– Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо).

– Інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт тощо).

– Інфекції шкіри та м’яких тканин (фолікуліт, бешиха тощо).

Кларитроміцин призначати дорослим та дітям від 12 років.

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

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до кларитроміцину або до інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів лікарського засобу.

– Одночасне застосування з такими препаратами: астемізол, цизаприд, домперидон, пімозид, терфенадин — оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT і розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Вроджене чи встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

– Одночасне застосування кларитроміцину й ерготаміну або дигідроерготаміну — оскільки це може призвести до ерготоксичності.

– Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (статинами), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), — через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування кларитроміцину і перорального мідазоламу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

– Електролітні порушення (гіпокаліємія або гіпомагніємія) — через ризик подовження інтервалу QT.

– Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

– Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

– Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором, івабрадином або ранолазином.

– Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв — оскільки ця лікарська форма не дозволяє зменшити дозу нижче 500 мг на добу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказане через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії

Астемізол, цизаприд, домперидон, пімозид, і терфенадин

Підвищення рівнів цизаприду у сироватці крові спостерігалося при супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsade de pointes*. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні пімозиду та кларитроміцину (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомляли 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. розділ «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при сумісному застосуванні терфенадину та кларитроміцину спостерігалося підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2–3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело до клінічно значущого 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 і інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний мідазолам

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Одночасне застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину протипоказане (див. «Протипоказання»).

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статини)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4 і одночасне застосування з кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, 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 з іншими статинами. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад, флувастатину). Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо ознак і симптомів міопатії.

Ломітапід

Одночасний прийом кларитроміцину з ломітапідом протипоказаний через можливість значного підвищення рівнів трансаміназ (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину

Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробою), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним контроль 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 увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину у крові відомий або допускається, 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-гідроксикларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-гідроксикларитроміцину різна по відношенню до різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто через одночасне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин

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

Флуконазол

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

Ритонавір

Застосування 200 мг ритонавіру кожні 8 годин і 500 мг кларитроміцину кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалася на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Визначалося повне пригнічення утворення 14-гідроксикларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідне коригування дози: при CL_{CR} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %; 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 з 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

Одночасне 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 подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

Застосування кларитроміцину протипоказано пацієнтам, які отримують субстрати CYP3A астемізол, цизаприд, домперидон, пімозид і терфенадин, через ризик подовження інтервалу QT і серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Також протипоказано застосування кларитроміцину з алкалоїдами ріжків, пероральним мідазоламом, інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, які метаболізуються переважно CYP3A4 (наприклад, ловастатин і симвастатин), колхіцином, тикагрелором, івабрадином та ранолазином (див. розділ «Протипоказання»).

Необхідна обережність при одночасному застосуванні кларитроміцину з іншими препаратами, які є субстратами ферменту CYP3A, особливо якщо субстрат CYP3A має вузький запас безпеки (наприклад, карбамазепін) та/або субстрат інтенсивно метаболізується цим ферментом. У такому разі може бути потрібним коригування дози, і, якщо можливо, слід ретельно контролювати концентрації у сироватці крові препаратів, які метаболізуються переважно CYP3A. Лікарські засоби або класи лікарських засобів, про які відомо або припускається, що вони метаболізуються тим самим ізоферментом CYP3A, включають (список не вичерпний): алпразолам, карбамазепін, цилостазол, циклоспорин, дизопірамід, ібрутиніб, метилпреднізолон, мідазолам (внутрішньовенно), омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин, ривароксабан, апіксабан), атипові нейролептики (наприклад, кветіапін), хінідин, рифабутин, силденафіл, сиролімус, такролімус, триазолам і вінбластин.

Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Пероральні антикоагулянти прямої дії (ПАПД)

ПАПД дабігатран та едоксабан є субстратами ефлюксного переносника P-gp (P-глікопротеїну). Ривароксабан та апіксабан метаболізуються з участю CYP3A4 і також є субстратами P-gp. Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з цими препаратами, особливо пацієнтам із високим ризиком кровотечі (див. «Особливості застосування»).

Антиаритмічні засоби

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

Повідомляли про гіпоглікемію при одночасному застосуванні кларитроміцину і дизопіраміду, тому необхідний моніторинг рівня глюкози крові при одночасному застосуванні цих засобів.

Гідроксихлорохін і хлорохін

Кларитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують ці лікарські засоби, які, як відомо, подовжують інтервал QT через потенційну можливість індукувати серцеву аритмію та серйозні побічні серцево-судинні події.

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 (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}, $t_{1/2}$ підвищувалися на 30 %, 89 % і 34 % відповідно). При застосуванні тільки омепразолу середнє значення pH шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

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

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще (p ≤0,05) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином. Може знадобитися зменшення дози.

Толтеродин

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

Триазолбензодіазепіни (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 ретельне спостереження за станом пацієнта для своєчасного коригування 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 малоймовірний.

Існують 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 триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість посилення фармакологічних ефектів з боку центральної нервової системи.

Кортикостероїди

Слід бути обережними при одночасному застосуванні кларитроміцину з системними та інгаляційними кортикостероїдами, які в основному метаболізуються CYP3A, у зв'язку з можливістю підвищення системної експозиції кортикостероїдів. У разі одночасного застосування слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо побічних ефектів системних кортикостероїдів.

Інші види взаємодій

Аміноглікозиди

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні кларитроміцину з іншими ототоксичними препаратами, особливо з аміноглікозидами (див. розділ «Особливості застосування»).

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «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. 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 летальної аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину у сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі; цього значною мірою можна уникнути, дотримуючись 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксиінозину дітям не повідомляли. Така взаємодія малоймовірна 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, 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-гідроксикларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазавіру 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 понад 1000 мг на добу не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються 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, брадиаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та інраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, у зв’язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні інраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів або симптомів підсиленого або пролонгованого ефекту.

Саквінавір

Застосування кларитроміцину з саквінавіром (м’які желатинові капсули 3 рази на добу), 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 з застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванні м’яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Якщо саквінавір застосовувати разом з ритонавіром, необхідно врахувати можливий вплив ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

Кларитроміцин не слід призначати вагітним без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, особливо у I триместрі вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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 «Протипоказання»).

Кларитроміцин в основному виводиться через печінку. Тому слід з обережністю призначати антибіотик пацієнтам з порушеннями функції печінки. Також слід бути обережним у разі призначення кларитроміцину пацієнтам із помірною та 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. У деяких випадках повідомляли про печінкову недостатність з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»), 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.

Повідомлялося про загострення симптомів міастенії у пацієнтів, які отримували терапію кларитроміцином.

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

Колхіцин

Повідомляли про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо пацієнтам літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю протипоказано (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 ускладнення

Подовження інтервалу QT, яке відображає вплив на реполяризацію серця, що створює ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалося у пацієнтів при лікуванні макролідами, включаючи кларитроміцин (див. розділ «Побічні реакції»). Через підвищений ризик подовження інтервалу QT та шлуночкових аритмій (включаючи *torsade de pointes*) застосування кларитроміцину протипоказано: пацієнтам, які приймають астемізол, цизаприд, домперидон, пімозид та терфенадин; пацієнтам з гіпокаліємією; пацієнтам із подовженням інтервалу QT або шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Крім того, кларитроміцин слід з обережністю застосовувати нижчезазначеним групам пацієнтів.

– Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або з клінічно значущою брадикардією.

– Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, які сприяють подовженню інтервалу QT, крім тих, які протипоказані.

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-лактамні 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, 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. 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.

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

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг стану 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).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (таких як похідні сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пероральні антикоагулянти

При сумісному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) та протромбінового часу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Поки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин і пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНВ та протромбіновий час.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні кларитроміцину з пероральними антикоагулянтами прямої дії, такими як дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан, особливо пацієнтам з високим ризиком кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не

встановлена. Виходячи з результатів, отриманих у дослідженнях на тваринах, та досвіду застосування кларитроміцину людям, не можна виключити можливість негативного впливу на ембріональний розвиток. Деякі обсерваційні дослідження, що оцінювали вплив кларитроміцину протягом I та II триместру, виявили підвищений ризик викидня порівняно з відсутністю застосування антибіотиків або використанням інших антибіотиків протягом того ж періоду. Доступні дані епідеміологічних досліджень щодо ризику серйозних вроджених вад розвитку при застосуванні макролідів, включаючи кларитроміцин, під час вагітності суперечливі.

Кларитроміцин можна призначати лише у випадках, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода, особливо протягом перших трьох місяців вагітності.

Годування груддю

Кларитроміцин у невеликих кількостях виділяється у грудне молоко людини. Визначено, що дитина, яка знаходиться виключно на грудному вигодовуванні, отримає близько 1,7 % дози кларитроміцину (скоригованої за вагою) матері.

Тому кларитроміцин протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Дослідження фертильності на щурах не виявили жодних ознак шкідливого впливу.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

Діти.

Застосування таблеток кларитроміцину дітям віком до 12 років не вивчали. Таким пацієнтам слід застосовувати кларитроміцин у формі суспензії.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Найчастішими та поширеними побічними реакціями, пов’язаними з терапією кларитроміцином, як у дорослих, так і у дітей, були біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначні за інтенсивністю і відповідають відомому профілю безпеки макролідних антибіотиків (див. розділ «Побічні реакції»). Не було суттєвої різниці в частоті цих побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту під час клінічних досліджень між популяцією пацієнтів із мікобактеріальними інфекціями і пацієнтів без таких інфекцій.

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

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

Система органів	Побічні реакції		
	Часто (≥ 1/100 — < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000 — < 1/100)	Невідомо (не можна оцінити частоту за наявними даними)
Інфекції та інвазії		Целюліт[1], кандидоз ротової порожнини, гастроентерит[2], інфекція[3], вагінальна інфекція	Псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма
З боку крові і лімфатичної системи		Лейкопенія, нейтропенія[4], тромбоцитомія[3], еозинофілія[4]	Агранулоцитоз, тромбоцитопенія

З боку імунної системи		Анафілактоїдні реакції[1], гіперчутливість	Анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк
З боку метаболізму і харчування		Анорексія, зниження апетиту	
З боку психіки	Безсоння	Тривожність, нервозність[3]	Психоз, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, жахливі сновидіння, манія
З боку центральної нервової системи	Дизгевзія, головний біль	Втрата свідомості[1], дискінезія[1], запаморочення, сонливість, тремор	Судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія
З боку органів слуху і лабіринтні порушення		Запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах	Втрата слуху
З боку серця		Зупинка серця[1], фібриляція передсердь[1], подовження інтервалу QT, екстасистоли[1], відчуття серцебиття	Піруетна шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), шлуночкова тахікардія
З боку судин	Вазодилатація[1]		Крововилив
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Носова кровотеча[2], астма[1], емболія судин легенів[1]	
З боку травного тракту	Діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі	Езофагіт[1], гастроезофагеальна рефлюксна хвороба[2], гастрит, прокталгія[2], стоматит, глосит, здуття живота[4], запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм	Гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів
З боку гепатобіліарної системи	Відхилення від норми функціональних тестів печінки	Холестаз[4], гепатит[4], підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ[4]	Печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Висипання, гіпергідроз	Бульозний дерматит[1], свербіж, кропив’янка, макуло-папульозні висипання[3]	Тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона[4], токсичний епідермальний некроліз[4], DRESS–синдром, акне, хвороба Шенляйна–Геноха

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини		М’язові спазми[3], скелетно-м’язова ригідність[1], міалгія[2]	Рабдоміоліз[2] (за деякими повідомленнями, рабдоміоліз виникав, коли кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються з рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія
З боку нирок і сечовидільної системи		Підвищення креатиніну крові[1], підвищення сечовини крові[1]	Ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит
Загальні порушення та місце введення	Флебіт у місці введення[1], біль, запалення у місці введення[1]	Нездужання[4], гарячка[3], астенія, біль у грудях[4], озноб[4], втомлюваність[4]	
Лабораторні дослідження		Підвищення рівня лужної фосфатази у крові[4], підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові[4], зміна співвідношення альбумін-глобулін[1]	Підвищення МНВ, 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.*

*Опис окремих побічних реакцій**

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

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

Повідомляли про розвиток колхіцинової токсичності, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

*Частота невідома, оскільки про ці реакції повідомлялося спонтанно і розмір популяції пацієнтів невизначений. Не завжди вдається встановити частоту побічних реакцій чи причинний зв’язок із застосуванням препарату. Загальні дані про застосування кларитроміцину — понад 1 мільярд пацієнто-днів.

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

Інші групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів із порушеннями 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 або супутніх захворювань.

У дорослих хворих, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг і 2000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху. За цим критерієм, у 2–3 % цих пацієнтів спостерігалося значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалося підвищення рівнів азоту сечовини крові.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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