

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФРІ-МАКС ОД
(FRI-MAKS OD)

Склад:

діюча речовина: clarithromycin;

1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлоза, тальк, магнію стеарат, Opadry II Yellow 31G52300.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A09.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо).

Інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт тощо).

Інфекції шкіри і м'яких тканин (фолікуліт, бешиха тощо).

Протипоказання. Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків і інших компонентів препарату.

Одночасне застосування із будь-яким з наступних препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин і ерготамін або дигідроерготамін.

Пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв. (оскільки ця форма препарату не дозволяє знизити дозу нижче 500 мг в день).

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і дітей віком від 12 років становить 500 мг 1 раз на день під час їжі. При більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг 1 раз на день (2 таблетки по 500 мг). Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії і синуситів, які вимагають 6 – 14 днів терапії.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи.

Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю: ця форма препарату не застосовується у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.), оскільки вона не дозволяє адекватно знизити дозу. У таких пацієнтів застосовуються таблетки кларитроміцину негайного вивільнення. Для пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30 – 60 мл/хв.) дозу знижують на 50 % до максимальної дози кларитроміцину 1 таблетка пролонгованої дії в день.

Побічні реакції.

Органи і системи організму

Побічні реакції

Інфекції та інвазії

кандидоз ротової порожнини

Порушення з боку крові і лімфатичної системи

лейкопенія, тромбоцитопенія

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Порушення з боку імунної системи
анафілактичні реакції, гіперчутливість
Порушення метаболізму і харчування
гіпоглікемія

Порушення психіки
психози, галюцинації, дезорієнтація,
сплутаність свідомості, деперсоналізація,
депресія, тривожність, безсоння, кошмарні сновидіння

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини
міалгія

Порушення з боку центральної нервової системи
судоми, запаморочення, агеєзія (втрата смакової чутливості), анозмія,
дизгевзія (порушення смакової чутливості), паросмія, головний біль

Порушення з боку органа слуху і лабіринтні порушення
втрата слуху (зазвичай відновлювався після відміни терапії), запаморочення, шум у вухах

Кардіальні порушення
піруетна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes), подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія

Порушення з боку травної системи
діарея, нудота, біль у животі,
диспепсія, блювання, гострий панкреатит, глосит, стоматит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів

Порушення гепатобіліарної системи¹
підвищення активності печінкових ферментів, печінкова недостатність, гепатит, холестатичний
гепатит, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця, порушення функції печінки

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини
синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка, висип

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи
інтерстиціальний нефрит

Лабораторні дослідження

підвищення креатиніну крові, підвищення активності печінкових ферментів

1 – дуже рідко повідомлялося про розвиток фатальної печінкової недостатності, зазвичай на тлі тяжких супутніх захворювань і застосування інших лікарських засобів.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі зі смертельним кінцем) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

Пацієнти з порушенням імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовують 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 отримують кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами можуть бути нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висип, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ. Нечасто виникає диспное, безсоння та сухість у роті. У 2 – 3 % пацієнтів може спостерігатися значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. Можливе підвищення вмісту сечовини крові.

Передозування. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 г кларитроміцину, розвилися зміни розумового стану, параноїдна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія. Побічні реакції, що супроводжують передозування,

слід лікувати за допомогою промивання шлунку та симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, малоймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності та годування груддю не встановлена, тому препарат не слід застосовувати у цей період, за виключенням випадків, коли користь від застосування буде перевищувати ризик.

Кларитроміцин виділяється в грудне молоко.

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

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

Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з фатальним кінцем, 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 *myasthenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату у пацієнтів із недостатністю функції печінки, із середнім або тяжким ступенем недостатності функції нирок.

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

У невеликої кількості пацієнтів може розвинути резистентність мікроорганізмів *H. pylori* до кларитроміцину

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів строго протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.

Підвищення рівнів цизаприду, пімозиду й терфенадину в сироватці крові спостерігається при їх 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 відмічаються і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Ерготамін/дигідроерготамін

Одночасне застосування кларитроміцину й ерготаміну або дигідроерготаміну асоціюється з появою ознак гострого ерготизму, що характеризується вазоспазмом та ішемією кінцівок та інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

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

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Флюконазол

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

Ритонавір

Застосування ритонавіру й кларитроміцину призводить до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} - на 182 % і AUC – на 77 %. Відмічається повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{CR} 30 – 60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{CR} < 30$ мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Антиаритмічні засоби

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

СYP3A

Спільне застосування кларитроміцину, відомого інгібітору ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, в свою чергу, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину у пацієнтів, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СYP3A, особливо якщо СYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад, карбамазепін) і екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози, і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин. Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же СYP3A ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, сильденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, тріазолам і вінбластин. Подібний механізм взаємодії відмічений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Інгібітори ГмГ-КоА-редуктази

Як і інші макроліди, кларитроміцин спричиняє підвищення концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, таких як ловастатин і симвастатин. Рідко повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні цих лікарських засобів.

Омепразол

Застосування кларитроміцину в комбінації з омепразолом призводить 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.

Пероральні антикоагулянти

Комбіноване застосування кларитроміцину і пероральних антикоагулянтів може потенціювати ефект останніх, що потребує ретельного контролю протромбінового часу у пацієнтів.

Сильденафіл, тадалафіл і варденафіл

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

Теофілін, карбамазепін

Існує незначне, але статистично значуще збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну в плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин

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

Тріазолбензодіазепіни (наприклад, альпразолам, мідазолам, тріазолам)

Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються СYP3A, включаючи тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином мало ймовірний.

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

Інші види взаємодій

Колхіцин

Колхіцин є субстратом СYP3A і Р-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати СYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і СYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину.

Дигоксин

При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин спільно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно фатальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиназину у дітей не повідомлялося.

Можлива також двобічно спрямована лікарська взаємодія між кларитроміцином і атазановіром, інтраконазолом, саквінавіром.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* проти

широкого спектра аеробних та анаеробних грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний щодо *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. Pylori*, активність кларитроміцину є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН. *In vitro* та *in vivo* дані свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штамми *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 грамполозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Інші мікроорганізми:

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Мікобактерії:

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC), які включають *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів 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 грамполозитивні мікроорганізми:

Streptococcus agalactiae

Streptococci (групи C, F, G)

Viridans group streptococci.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаеробні грамполозитивні мікроорганізми:

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми:

Bacteriodes melaninogenicus

Інші мікроорганізми:

Chlamydia trachomatis

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 слабше за материнську субстанцію, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція і її основний метаболіт виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика.

Кларитроміцин швидко та добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту після перорального застосування препарату у формі таблеток. Мікробіологічно активний метаболіт 14-гідроксикларитроміцин утворюється шляхом метаболізму першого проходження. Кларитроміцин можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність таблеток кларитроміцину. Їжа незначно затримує початок абсорбції кларитроміцину та утворення 14-гідроксиметаболіту. Фармакокінетика кларитроміцину нелінійна; проте рівноважна концентрація досягається в межах 2 днів застосування препарату. При застосуванні 250 мг два рази на день 15 – 20 % незміненого препарату виводиться із сечею. При дозі 500 мг два рази на день виведення препарату з сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-гідроксикларитроміцин є основним метаболітом, що виводиться із сечею у кількості 10 – 15 % від застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно із жовчю. 5 – 10 % вихідної сполуки виявляється у фекаліях.

При застосуванні 500 мг кларитроміцину три рази на день концентрації кларитроміцину в плазмі крові підвищуються порівняно з дозою 500 мг два рази на день.

Концентрації кларитроміцину в тканинах у кілька разів перевищують концентрацію препарату у крові. Підвищені концентрації були виявлені як у тонзиллярній, так і в легеневій тканинах. Кларитроміцин при терапевтичних дозах на 80 % зв'язується з білками плазми крові.

Кларитроміцин проникає в слизову оболонку шлунка. Вміст кларитроміцину в слизовій оболонці та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом із омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

Фармацевтичні характеристики.

основні фізико-хімічні властивості

таблетки жовтого кольору, видовженої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, гладкі з обох боків.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25⁰С.

Упаковка. По 2 або 7 таблеток в блістер. По 1 блістеру в пачку з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Інд Свіфт Лімітед, Індія.

Місцезнаходження. Global Business Unit, Village Jawaharpur, Off. NH-21, Derabassi Distt. SAS Nagar (Mohali) Panjab, India.