

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Фромилид®

#### **Международное непатентованное название**

Кларитромицин

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг и 500 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования.  
Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды,  
линкозамиды и стрептограминны. Макролиды. Кларитромицин.

Код АТХ J01FA09

#### **Показания к применению**

Необходимо учитывать официальные рекомендации по надлежащему  
использованию антибактериальных средств.

Фромилид® показан взрослым и подросткам старше 12 лет.

Лечение инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к  
кларитромицину.

Инфекции носоглотки (тонзиллит, фарингит), околоносовых пазух.

Инфекции нижних дыхательных путей: бронхит, бактериальная пневмония  
и атипичная пневмония.

Кожные инфекции: импетиго, рожистое воспаление, фолликулит,  
фурункулез и инфицированные раны.

Фромилид® 250 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Острые и хронические одонтостоматологические инфекции, вызванные

восприимчивыми микробами.

Фромилид® 500 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Локализованные или диссеминированные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *fortuitum* или *kansasii*. Кларитромицин при сниженной кислотности желудка показан для эрадикации *Helicobacter pylori*, что приводит к последующему снижению рецидивов язвенной болезни.

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к антибиотикам из группы макролидов и к любому из вспомогательных веществ
- одновременный прием:
  - с астемизолом, цизапридом, домперидоном, пимозидом, терфенадином (в связи с риском удлинения интервала QT и сердечной аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт»)
  - с тикагрелором, ивабрадином или ранолазином
  - ломитапидом
  - с эрготамином или дигидроэрготамином (в связи с повышением токсичности алкалоидов спорыньи)
- одновременный прием кларитромицина и мидазолама перорально противопоказан
- наличие синдрома удлиненного интервала QT или желудочковой сердечной аритмии в анамнезе, включая желудочковую тахикардию типа *torsades de pointes*
- кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомагниемией в связи с риском удлинения интервала QT)
- тяжелая печеночная недостаточность в сочетании с почечной недостаточностью
- кларитромицин не следует применять одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые подвергаются интенсивному метаболизму. СУРЗА4 (ловастатин или симвастатин) из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз
- Как и другие сильные ингибиторы СУРЗА4, кларитромицин не следует применять пациентам, принимающим колхицин
- Одновременное применение кларитромицина и мидазолама для перорального применения противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

- детский возраст до 12 лет

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Перед приемом препарата Фромилид® проконсультируйтесь с лечащим врачом или фармацевтом:

- при наличии беременности
- при наличии серьезных проблем с почками
- при наличии печеночной недостаточности
- при наличии заболевания, называемого миастения гравис
- при приеме колхицина, это может вызвать серьезные нежелательные эффекты
- длительное применение Фромилид® может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий (суперинфекция)
- при приеме другого антибиотика
- при наличии сердечной недостаточности
- при наличии замедленного сердцебиения (брадикардия)

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий лекарственного взаимодействия

*Цизаприд, домперидон, пимозид, астемизол, терфенадин:* повышение уровня цизаприда в сыворотке крови наблюдалось при совместном применении с кларитромицином. Это может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечной аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и трепетание-мерцание. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении кларитромицина и пимозида

Было отмечено, что макролиды изменяют метаболизм терфенадина, в результате этого повышается его концентрация в сыворотке крови, что также может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечной аритмий, в т.ч. желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и вызвать двунаправленную тахикардию типа «пируэт». Одновременное применение кларитромицина и терфенадина показало увеличение уровня кислотного метаболита терфенадина в сыворотке крови в 2-3 раза и удлинение интервала QT, что не являлось клинически значимым. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

*Эрготамин/дигидроэрготамин:* постмаркетинговые отчеты показывают, что одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей,

включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и данных лекарственных средств противопоказано.

*Пероральный мидазолам:* При одновременном применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в день) AUC мидазолама увеличивалась в 7 раз после перорального приема мидазолама. Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины):* комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано, поскольку эти статины, в основном, метаболизируются ферментом CYP3A4 и сопутствующее лечение кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что увеличивает риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина со статинами. При необходимости лечения кларитромицином, терапию ловастатином или симвастатином следует приостановить в течение курса лечения.

Следует проявлять осторожность при назначении кларитромицина со статинами. В ситуациях, когда одновременное применение кларитромицина со статинами необходимо, рекомендуется назначать минимальную зарегистрированную дозу статина. Может быть рассмотрено применение статинов, которые не зависят от метаболизма CYP3A (например, флувастатин). Пациентов необходимо контролировать на признаки и симптомы миопатии.

*Ломитапид:* одновременное применение кларитромицина с ломитапидом противопоказано в связи с возможным значительным повышением уровня трансаминаз.

#### Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим концентрациям кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных концентраций индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином. Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению концентрации рифабутина и снижению концентрации кларитромицина в плазме с одновременным повышением риска развития увеита.

Влияние следующих лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

*Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин:* мощные индукторы изоферментов системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина - микробиологически активного метаболита. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная в отношении различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицина и индукторов изоферментов системы цитохрома P450.

*Этравирин:* концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирин, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (МАС), может меняться общая активность в отношении их возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.

*Флуконазол:* совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в сутки у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина ( $C_{min}$ ) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 33% и 18% соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

*Ритонавир:* фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира  $C_{max}$  кларитромицина увеличилась на 31%,  $C_{min}$  увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. Однако, у пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

Такую же коррекцию дозы следует проводить у пациентов с нарушенной функцией почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

## Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

*Взаимодействия, обусловленные CYP3A:* совместное применение кларитромицина, известного ингибитора изофермента CYP3A, и препарата, в основном, метаболизирующегося при участии CYP3A, приводит к повышению концентрации этого препарата в плазме крови что в свою очередь, может усилить или продлить терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций.

Применение кларитромицина противопоказано пациентам, получающим субстраты CYP3A такие как *астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин* в связи с риском удлинения интервала QT и развития сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную тахикардию.

Одновременное применение кларитромицина также противопоказано с *алкалоидами спорыньи, пероральным мидазоламом, ингибиторами HMG CoA -редуктазы, метаболизируемыми, в основном, CYP3A4 (например, ловастатином и симвастатином), колхицином, тикагрелором, ивабрадином и ранолазином.*

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов, получающих терапию лекарственными препаратами, являющимися *субстратами CYP3A*, особенно если данные препараты имеют узкий профиль безопасности (например, *карбамазепин*) и/или экстенсивно метаболизируются данным изоферментом. Следует рассмотреть возможность коррекции доз по возможности, а также рекомендуется тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственных препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A у пациентов, одновременно принимающих кларитромицин. Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же изоферментом CYP3A (список не является исчерпывающим): *алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (внутривенно), омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные нейролептики (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин.*

Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P450.

*Пероральные антикоагулянты прямого действия:* дабигатран является субстратом для транспортера P-gp. Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан метаболизируются через CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении

кларитромицина с данными препаратами, особенно пациентам с высоким риском кровотечения.

*Антиаритмические средства:* существуют постмаркетинговые сообщения о развитии желудочковой тахикардии типа "пируэт", возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT во время совместного применения кларитромицина с этими препаратами. Во время терапии кларитромицином следует контролировать концентрации хинидина и дизопирамида в плазме крови.

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии гипогликемии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с дизопирамидом. Поэтому, рекомендуется проводить мониторинг уровней глюкозы в крови во время совместного применения кларитромицина с дизопирамидом.

*Гидроксихлорохин и хлорохин:* Кларитромицин следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих эти препараты, которые, как известно, удлиняют интервал QT из-за возможности вызвать сердечную аритмию и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

*Пероральные гипогликемические средства/инсулин:* при совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств, таких как натеглинид и репаглинид, может иметь место ингибирование изофермента CYP3A кларитромицином, результатом чего может стать гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

*Омепразол:* у здоровых взрослых добровольцев исследовалось применение кларитромицина (по 500 мг каждые 8 ч) в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены ( $C_{\max}$ , AUC<sub>0-24</sub>, и T<sub>1/2</sub> увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 ч составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

*Силденафил, тадалафил и варденафил:* каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием CYP3A. В то же время CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

*Теофиллин, карбамазетин:* результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ( $p < 0.05$ )

увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Может потребоваться уменьшение дозы.

*Толтеродин:* первичный метаболизм толтеролина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

*Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам):* при совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза/сут), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2.7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Необходимо избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны (ЦНС) центральной нервной системы (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует контролировать состояние пациента, учитывая возможность усиления фармакологического действия на ЦНС.

*Кортикостероиды:* Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с системными и ингаляционными кортикостероидами, которые преимущественно метаболизируются CYP3A, из-за возможности увеличения системного воздействия кортикостероидов. При одновременном применении следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет системных нежелательных эффектов кортикостероидов.

#### *Взаимодействие с другими препаратами*

*Аминогликозиды:* рекомендуется с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими ототоксичными препаратами, особенно с аминогликозидами.

*Колхицин:* колхицин является субстратом как CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Pgp. При совместном приеме

кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином.

*Дигоксин:* предполагается, что дигоксин является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действию дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в плазме крови у пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигоксиновой токсичности, включая потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в плазме крови у пациентов при его применении с кларитромицином.

*Зидовудин:* одновременный пероральный прием таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

*Фенитоин и вальпроат:* имеются спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые, как считается, не метаболизируются изоферментом CYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение концентраций этих лекарственных средств в плазме крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении плазменных концентраций.

#### Двунаправленное взаимодействие препаратов

*Атазанавир:* кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза/сут) и атазанавира (400 мг один раз/сут) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70%, с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу

кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

*Блокаторы кальциевых каналов:* при одновременном применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также, как и блокаторов кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

*Итраконазол:* кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме крови, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

*Саквинавир:* кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов.

Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы по 1200 мг три раза в день) 12 здоровым добровольцам привело к достижению равновесных значений AUC и C<sub>max</sub> саквинавира, которые были на 177% и 187% выше, чем при применении только саквинавир. Значения AUC и C<sub>max</sub> кларитромицина были примерно на 40% выше, чем при применении только кларитромицина. Коррекция дозы не требуется при одновременном применении двух препаратов в течение ограниченного времени в изученных дозах/составах. Наблюдения, полученные в ходе исследований взаимодействия лекарственных средств с использованием мягких желатиновых капсул, могут не отражать эффекты, наблюдаемые при использовании твердых желатиновых капсул саквинавира. Наблюдения в ходе исследований лекарственного взаимодействия, проведенных с использованием только саквинавира, могут не отражать эффекты, наблюдаемые при терапии саквинавиром/ритонавиром. При одновременном применении саквинавира с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин

### ***Специальные предупреждения***

Применение любой антибактериальной терапии, в т.ч. кларитромицина, для лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, может привести к развитию антибиотикорезистентности.

Кларитромицин не следует применять беременным женщинам без тщательного взвешивания соотношения преимущества и риска, особенно в течение первых трех месяцев беременности.

#### *Печеночная недостаточность*

Кларитромицин, в основном, выводится печенью. Поэтому, следует проявлять осторожность при назначении антибиотика пациентам с нарушенной функцией печени. Также следует проявлять осторожность при назначении кларитромицина пациентам с нарушенной функцией почек от умеренной до тяжелой формы.

При приеме кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышение уровня ферментов печени, а также гепатоцеллюлярный и / или холестатический гепатит с желтухой или без нее. Нарушение функции печени является серьезным, но обычно обратимым явлением.

Сообщалось о случаях развития печеночной недостаточности со смертельным исходом. У некоторых пациентов, возможно, были уже существующие заболевания печени или возможно принимали другие гепатотоксические лекарственные средства. Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к своему врачу, если развиваются признаки и симптомы заболевания печени, такие как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или болезненный живот.

Сообщалось о развитии псевдомембранозного колита при применении практически всех антибактериальных препаратов, включая макролиды, и может изменяться в тяжести заболевания от легкой формы до угрожающей жизни. Сообщалось о развитии *Clostridium difficile* - ассоциированной диареи (CDAD) при применении практически всех антибактериальных препаратов, включая кларитромицин, и может изменяться по тяжести от легкой формы диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору кишечника, что может привести к повышенному росту *C. difficile*. Возможность CDAD должна быть рассмотрена у всех пациентов, которые обращаются с диареей, после использования антибиотиков. Необходим тщательный анализ анамнеза, поскольку о развитии CDAD сообщалось через 2 месяца после завершения антибактериальной терапии. Поэтому, прекращение терапии кларитромицином следует рассматривать независимо от показаний. Необходимо провести исследование микробов и начать адекватное лечение. Применения лекарственных препаратов, ингибирующих перистальтику, следует избегать.

В постмаркетинговый период сообщалось о развитии колхициновой токсичности при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в т.ч. на фоне почечной

недостаточности. У некоторых таких пациентов были зарегистрированы фатальные исходы. Совместное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, например, триазолам, мидазолам.

Рекомендуется с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими ототоксичными препаратами, особенно с аминогликозидами. Во время и после лечения необходимо осуществлять мониторинг вестибулярных и слуховых функций.

#### *Сердечно-сосудистая система*

У пациентов, получавших макролиды, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение интервала QT, отражающее влияние на реполяризацию сердца, свидетельствующее о риске развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*.

В связи с повышенным риском удлинения интервала QT и желудочковых аритмий (включая *torsade de pointes*) применение кларитромицина противопоказано: пациентам, принимающим астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; пациентам с гипокалиемией; и пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или желудочковой аритмией.

Кроме того, кларитромицин следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- пациенты, параллельно принимающие другие медицинские препараты, действие которых сопровождается удлинением интервала QT, кроме тех, которые противопоказаны.

Имеются сообщения о том, что эпидемиологические исследования по оценке риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов показали переменные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях выявлен риск развития аритмии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина необходимо принимать во внимание полученную информацию и учитывать преимущества лечения.

Пневмония: поскольку возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести: эти инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и

*Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, аллергия), в качестве препаратов первого выбора можно применять другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например, инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* и *erysipelas* и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные побочные реакции (SCAR) (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин следует применять с осторожностью одновременно с индукторами изофермента CYP3A4.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Следует проявлять осторожность при назначении кларитромицина с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина со статинами.

Пациентов необходимо контролировать на признаки и симптомы миопатии. В ситуациях, когда одновременное применение кларитромицина со статинами необходимо, рекомендуется назначать минимальную зарегистрированную дозу статина. Может быть рассмотрено применение статинов, которые не зависят от метаболизма CYP3A (например, флувастатин).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин: комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг содержания уровня глюкозы в крови.

Пероральные антикоагулянты: при одновременном применении варфарина и кларитромицина существует риск развития сильных кровотечений и значительного повышения международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени. Следует тщательно контролировать МНО и протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих кларитромицин и пероральные антикоагулянты.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия,

такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, особенно пациентам с повышенным риском кровотечения.

Длительное применение может, как и другие антибиотики, вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую терапию.

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

#### *Применение в педиатрии*

Безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена.

#### *Во время беременности или лактации*

##### *Беременность*

Безопасность применения кларитромицина во время беременности у женщин не установлена. Врачам не следует назначать кларитромицин беременным женщинам без тщательной оценки пользы и риска, особенно в течение первых трех месяцев беременности.

Безопасность применения кларитромицина во время беременности не установлена. На основании различных результатов, полученных при исследованиях на животных и опыта применения у человека, возможность развития неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие не может быть исключена. В некоторых обсервационных исследованиях воздействия кларитромицина в течение первого и второго триместра беременности, сообщалось о повышенном риске выкидыша по сравнению с отсутствием применения антибиотиков в течение того же периода. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска развития серьезных врожденных пороков развития при применении макролидов, включая кларитромицин, во время беременности дают противоречивые результаты. Поэтому применение препарата во время беременности не рекомендуется без тщательного взвешивания преимуществ и рисков.

#### *Грудное вскармливание*

Безопасность применения кларитромицина во время грудного вскармливания не установлена. Кларитромицин в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Подсчитано, что младенец, находящийся исключительно на грудном вскармливании, получит около 1,7% дозы кларитромицина с поправкой на массу тела матери. Грудное вскармливание не рекомендуется при применении препарата.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует принимать во внимание потенциальную возможность головокружения, вертиго,

спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при приеме данного препарата.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и подростков старше 12 лет составляет 1 таблетка каждые 12 часов. В случаях тяжелых инфекций дозировка может быть увеличена до 500 мг каждые 12 часов. Продолжительность лечения составляет 5–14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синусита, для которых требуется 6–14 дней. У взрослых пациентов с микобактериальными инфекциями рекомендуемая доза составляет 500 мг два раза в день. При лечении диссеминированных инфекций *Mycobacterium avium* у пациентов со СПИДом рекомендуется продолжать лечение до получения клинических или микробиологических результатов и после клинической оценки. Кларитромицин следует применять в сочетании с другими антимикобактериальными лекарственными средствами.

При одонтостоматологических инфекциях рекомендуемая доза составляет 250 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

Схема дозирования при эрадикации *Helicobacter pylori*:

Тройная терапия

Кларитромицин 500 мг два раза в день в сочетании с омепразолом 20 мг один раз в день и амоксициллином 1000 мг два раза в день в течение 14 дней.  
Кларитромицин 500 мг два раза в день в сочетании с лансопразолом 30 мг два раза в день и амоксициллином 1000 мг два раза в день в течение 14 дней.  
Кларитромицин также использовался в следующих терапевтических схемах:

- кларитромицин + тинидазол и омепразол или лансопразол
- кларитромицин + метронидазол и омепразол или лансопразол
- кларитромицин + тетрациклин, висмута субсалицилат и ранитидин
- кларитромицин + амоксициллин и лансопразол
- кларитромицин + ранитидин висмута цитрат

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью, клиренс креатинина которых составляет менее 30 мл/мин, дозировку кларитромицина следует уменьшить вдвое, например, до 250 мг один раз в день или 250 мг два раза в день в случае тяжелых инфекций. У таких пациентов прием не следует продолжать более 14 дней.

Детям до 12 лет не рекомендуется применять таблетки Фромилид®, покрытые пленочной оболочкой. В таких случаях следует использовать гранулы для приготовления пероральной суспензии.

Кардиотоксический риск

О кардиотоксическом риске см. разделы «Противопоказания», «Специальные предупреждения» и «Описание нежелательных реакций».

### ***Метод и путь введения***

Для приема внутрь.

Не следует разламывать таблетки. Таблетки проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости.

### ***Частота и время применения***

Взрослым и детям старше 12 лет назначают от 250 мг до 500 мг через каждые 12 часов.

### ***Длительность лечения***

Обычная продолжительность лечения составляет от 6 до 14 дней.

### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

**Симптомы:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема восьми грамм кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

### ***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

Не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенного приема препарата.

Если пациент забыл принять дозу в обычное время, следует принять дозу как можно скорее. Если время для приема следующей дозы почти наступило, следует пропустить дозу и продолжать прием в соответствии с обычным режимом дозирования.

### ***Указание на наличие риска симптомов отмены***

Продолжайте принимать таблетки в течение всего периода, установленного врачом. При преждевременном прекращении приема препарата может возникнуть рецидив болезни.

При возникновении дополнительных вопросов по применению данного лекарственного средства, обратитесь к врачу или фармацевту.

### ***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

При возникновении дополнительных вопросов по применению данного лекарственного препарата следует обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае**

### *Часто*

- бессонница
- дисгевзия, головная боль
- диарея, тошнота, диспепсия, рвота, боль в области живота
- отклонение от нормы функциональных тестов печени
- сыпь, гипергидроз

### *Нечасто*

- кандидоз, гастроэнтерит, инфекция, вагинальная инфекция
- лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия
- гиперчувствительность
- анорексия, снижение аппетита
- тревожность, нервозность,
- головокружение, сонливость, тремор
- вертиго, ухудшение слуха, звон в ушах
- на ЭКГ удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения
- носовое кровотечение
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, прокталгия, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм
- холестаза, гепатит, повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ
- зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь
- мышечные спазмы, миалгия
- недомогание, лихорадка, астения, боль в груди, озноб, утомляемость
- повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы

### *Неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным)*

- псевдомембранозный колит, рожистое воспаление
- агранулоцитоз, тромбоцитопения
- анафилактические реакции, ангионевротический отек
- психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения,
- судороги, агевзия, паросмия, аносмия, парестезия
- потеря слуха
- желудочковая тахикардия типа "пируэт", желудочковая тахикардия, фибриляция желудочков
- кровоизлияние
- острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха
- тяжелые кожные побочные реакции (SCAR) (острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне
- рабдомиолиз, миопатия

- почечная недостаточность, интерстициальный нефрит  
- повышение международного нормализованного отношения (МНО),  
увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи  
Наиболее частыми и распространенными побочными реакциями, связанными с терапией кларитромицином как у взрослых, так и у детей, являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение вкуса. Эти побочные реакции обычно легкие по интенсивности и соответствуют известному профилю безопасности макролидных антибиотиков. Во время клинических исследований между пациентами с ранее существовавшими микобактериальными инфекциями или без них не было выявлено существенных различий в частоте возникновения этих побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>**

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – кларитромицин 250 мг или 500 мг,

*вспомогательные вещества*: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 101, целлюлоза микрокристаллическая 102, кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал прежелатинизированный, калия полакрилин, тальк, магния стеарат,

*пленочная оболочка*: гипромеллоза 6 cps, тальк, железа оксид желтый (E172), пропиленгликоль, титана диоксид (E171).

##### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой светлого коричневатого-желтого цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

##### **Форма выпуска и упаковка**

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Срок хранения**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности!

### ***Условия хранения***

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С, в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

КРКА, д.д., Ново место

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

### **Держатель регистрационного удостоверения**

КРКА, д.д., Ново место

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

тел.: +386 7 331 21 11

факс: +386 7 332 15 37

[info@krka.biz](mailto:info@krka.biz)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «КРКА Казахстан»

Республика Казахстан, 050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1,

дом 15А, офис 601

тел.: +7 (727) 311 08 09

[info.kz@krka.biz](mailto:info.kz@krka.biz)