МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Фромилид®**

**Fromilid®**

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014777/02- 130117
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата**: Фромилид®

**Международное непатентованное наименование**: кларитромицин

**Лекарственная форма**: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

## Состав

1 флакон содержит 25 г гранул:

*Активное вещество:*

кларитромицин 1,5000 г

*Вспомогательные вещества:* карбомер 934Р, повидон, гипромеллозы фталат (НР 55), тальк, касторовое масло, камедь ксантановая, ароматизатор банановый, лимонная кислота, безводная, калия сорбат, кремния диоксид коллоидный, безводный, титана диоксид, сахароза

## Описание

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь: мелкие гранулы от белого до светло-желтого цвета с запахом банана.

Описание суспензии: гомогенная водная суспензия желтовато-белого цвета с запахом банана.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик, макролид

**Код АТХ:** J01FA09

## Фармакологические свойства

***Фармакодинамика***

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность в условиях *in vitro* в отношении, как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у пациентов в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин в условиях *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.* Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori,* данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные в условиях *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как *in vitro,* так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению».

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:

– *Staphylococcus aureus,*
– *Streptococcus pneumoniae,*
– *Streptococcus pyogenes,*
– *Listeria monocytogenes*

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

– *Haemophilus influenzae,*
– *Haemophilus parainfluenzae,*
– *Moraxella catarrhalis,*
– *Neisseria gonorrhoeae,*
– *Legionella pneumophila*

- Другие микроорганизмы:

– *Mycoplasma pneumoniae,*
– *Chlamydia pneumoniae (TWAR)*

- Микобактерии:

– *Mycobacterium leprae,*
– *Mycobacterium kansasii,*
– *Mycobacterium chelonae,*
– *Mycobacterium fortuitum,*

– *Mycobacterium avium complex (MAC)* – комплекс, включающий: *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.*

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

- *Helicobacter pylori*

Чувствительность *Helicobacter pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *Helicobacter pylori,* выделенных от 104 пациентов до начала терапии препаратом. У 4-х пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *Helicobacter pylori,* у 2-х пациентов – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *Helicobacter pylori* были чувствительны к кларитромицину. Кларитромицин оказывает действие в условиях *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность применения кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:

– *Streptococcus agalactiae,*

– *Streptococci (группы C, F, G),*

– *Viridans group streptococci*

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

– *Bordetella pertussis,*

– *Pasteurella multocida*

- Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

– *Clostridium perfringens,*

– *Peptococcus niger,*

– *Propionibacterium acnes*

- Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

– *Bacteroides melaninogenicus*

- Спирохеты:

– *Borrelia burgdorferi,*

– *Treponema pallidum*

- Кампилобактерии:

– *Campilobacter jejuni*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин).

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

***Фармакокинетика***

***Всасывание***

Первые данные по фармакокинетике были получены при изучении таблеток кларитромицина. Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность таблеток кларитромицина по 500 мг составляет примерно 50 %. Прием пищи несколько задерживал начало всасывания и образование активного метаболита (14-ОН-кларитромицина), однако не влиял на биодоступность препарата.

***Распределение, метаболизм и выведение***

*In vitro*

В исследованиях *in vitro* связывание кларитромицина с белками плазмы крови составляло в среднем около 70 % при клинически значимых концентрациях от 0,45 до 4,5 мкг/мл.

*Здоровые добровольцы*

Биодоступность и фармакокинетику суспензии кларитромицина изучали у здоровых взрослых и детей. При однократном приеме у взрослых биодоступность суспензии была эквивалентной таковой для таблеток (в обоих случаях доза составляла 250 мг) или несколько превышала ее. Как и в случае таблеток, прием пищи несколько задерживал всасывание суспензии кларитромицина, но не влиял на общую биодоступность препарата. Максимальная концентрация ($C_{max}$), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и период полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина в плазме крови при применении суспензии (после еды) у детей составляли 0,95 мкг/мл, 6,5 мкг.ч/мл и 3,7 часов, соответственно, а при приеме таблетки 250 мг (натощак) – 1,1 мкг/мл, 6,3 мкг.ч/мл и 3,3 часа, соответственно.

При приеме суспензии кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов у взрослых равновесные концентрации в плазме крови достигались к приему пятой дозы. При этом параметры фармакокинетики были следующими: $C_{max}$ – 1,98 мкг/мл, AUC – 11,5 мкг.ч/мл, время достижения максимальной концентрации ($TC_{max}$) – 2,8 часа и $T_{1/2}$ – 3,2 часа для кларитромицина и, соответственно, 0,67, 5,33, 2,9 и 4,9 для 14-ОН-кларитромицина.

У здоровых людей сывороточные концентрации достигали максимума в течение 2-х часов после приема внутрь натощак. При приеме препарата в форме таблеток в дозе 250 мг каждые 12 часов пиковые равновесные концентрации кларитромицина в сыворотке крови достигались в течение 2-3 дней и составляли приблизительно 1 мкг/мл. Соответствующие пиковые концентрации для дозы 500 мг каждые 12 часов составляли от 2 мкг/мл до 3 мкг/мл.

$T_{1/2}$ кларитромицина составлял 3-4 часа при приеме таблеток 250 мг каждые 12 часов, но возрастал до 5-7 часов после приема 500 мг каждые 12 часов. Максимальная равновесная концентрация основного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, составляет около 0,6 мкг/мл, а $T_{1/2}$ при приеме препарата в дозе 250 мг каждые 12 часов равен 5-6 часов. При приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов максимальная равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина несколько выше (до 1 мкг/мл), а $T_{1/2}$ составляет около 7 часов. При применении обеих доз равновесные концентрации метаболита обычно достигаются в течение 2-3 дней. При применении кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов примерно 20 % дозы выводится почками в неизмененном виде. При приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов почками в неизмененном виде выводится примерно 30 % дозы. Почечный клиренс кларитромицина существенно не зависит от дозы и примерно равен нормальной скорости клубочковой фильтрации. Основным метаболитом, определяемым в моче, является 14-ОН-кларитромицин, доля которого составляет 10-15 % от принятой внутрь дозы (250 или 500 мг каждые 12 часов).

*Пациенты*

Кларитромицин и его метаболит (14-ОН-кларитромицин) быстро проникают в ткани и жидкости организма. Тканевые концентрации обычно в несколько раз выше сывороточных.

В таблице приведены примеры тканевых и сывороточных концентраций:

| **Концентрации (250 мг каждые 12 часов)** | | |
|---|---|---|
| **Вид ткани** | **Тканевые (мкг/г)** | **Сывороточные (мкг/мл)** |
| Миндалины | 1,6 | 0,8 |
| Легкие | 8,8 | 1,7 |

У детей, нуждавшихся в лечении антибиотиками для приема внутрь, кларитромицин демонстрировал высокую биодоступность, при этом профиль его фармакокинетики был сходным с таковым у взрослых, принимавших ту же лекарственную форму. Препарат быстро и хорошо всасывается у детей. Прием пищи несколько задерживает всасывание кларитромицина, однако не оказывает существенного влияния на его биодоступность или

фармакокинетические свойства. Равновесные параметры фармакокинетики кларитромицина, достигнутые через 5 дней (девятая доза), были следующими: $C_{max}$ – 4,60 мкг/мл, AUC – 15,7 мкг.ч/мл и $T_{1/2}$ – 2,8 часа, соответствующие значения для метаболита (14-ОН-кларитромицина) равнялись 1,64 мкг/мл, 6,69 мкг.ч/мл и 2,7 часа, соответственно. Расчетные $T_{1/2}$ кларитромицина и его метаболита равняются 2,2 и 4,3 часа, соответственно.

У пациентов со средним отитом через 2,5 часа после приема пятой дозы (7,5 мг/кг 2 раза в день) средние концентрации кларитромицина и его метаболита в жидкости среднего уха составили 2,53 и 1,27 мкг/г. Концентрации кларитромицина и его метаболита в жидкости среднего уха в два раза превосходили сывороточные концентрации.

*Нарушение функции печени*

Равновесные концентрации кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени не отличаются от таковых у здоровых людей, в то время как концентрации 14-ОН-кларитромицина были ниже. Снижение образования 14-ОН-кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени, по крайней мере, частично нивелировалось увеличением почечного клиренса кларитромицина по сравнению с таковым у здоровых добровольцев.

*Нарушение функции почек*

Фармакокинетика кларитромицина изменялась также у пациентов с нарушением функции почек, получавших препарат в повторных дозах по 500 мг. У таких пациентов $T_{1/2}$, $C_{max}$, минимальная концентрация ($C_{min}$) и AUC кларитромицина в плазме крови и его метаболита были выше, чем у здоровых добровольцев. Отклонения этих параметров коррелировали со степенью почечной недостаточности. При более выраженном нарушении функции почек различия были более значительными (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита (14-ОН-кларитромицина) в плазме крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина (КК) не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

*Пациенты с микобактериалъными инфекциями*

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (таблетки – у взрослых пациентов, суспензия – у пациентов детского возраста), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при приеме кларитромицина в более высоких дозах, которые

могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные.

У детей с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 15-30 мг/кг/сут в 2 приема, равновесные значения $C_{max}$ обычно составляли от 8 до 20 мкг/мл. Однако у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших суспензию кларитромицина в дозе 30 мг/кг/сут в 2 приема, $C_{max}$ достигала 23 мкг/мл. При приеме препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентрации в плазме крови и удлинение $T_{1/2}$ при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

**Показания к применению**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare;*
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii;*
- острый средний отит.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам.
- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для приема внутрь (см.

раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином.
- Одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.
- Удлинение интервала QT (врожденное или документально подтвержденное приобретенное удлинение интервала QT) на электрокардиограмме (ЭКГ) в анамнезе, желудочковая аритмия или желудочковая тахикардия типа «пируэт».
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT на ЭКГ).
- Тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившаяся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).
- Порфирия.
- Период грудного вскармливания.
- Врожденная непереносимость фруктозы, недостаточность фермента сахаразы-изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит сахарозу).

**С осторожностью**

- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин),

хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты Зверобоя продырявленного (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).
- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).
- Сахарный диабет (препарат содержит сахарозу).
- Беременность.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Безопасность применения кларитромицина при беременности и в период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период грудного вскармливания кормление грудью необходимо прекратить.

**Способ применения и дозы**

Для приема внутрь. Готовую суспензию можно принимать независимо от времени приема пищи, в том числе с молоком.

***Приготовление суспензии***

Для приготовления суспензии необходимо 42 мл воды.

Предварительно встряхнуть флакон, чтобы гранулы в нем рассыпались. Добавить ¼ часть необходимого объема воды во флакон и встряхнуть до растворения гранул. Затем добавить оставшуюся часть воды и хорошо взболтать. Объем готовой суспензии должен быть на уровне круговой риски на флаконе.

Готовую суспензию следует хранить в течение 14 суток при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

Перед каждым приемом суспензию следует хорошо взболтать.

***Доза при немикобактериальных инфекциях***

Рекомендуемая суточная доза суспензии кларитромицина при немикобактериальных инфекциях у детей составляет 7,5 мг/кг 2 раза в день (максимальная – 500 мг 2 раза в день). Обычная длительность лечения составляет 5-10 дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния.

В таблице приведены рекомендации по дозированию у детей с учетом массы тела:

| Масса тела*, кг | Разовая доза при приеме 2 раза в день, мл (7,5 мг/кг 2 раза в день) |
|---|---|
| 8-11 | 2,5 |
| 12-19 | 5 |
| 20-29 | 7,5 |
| 30-40 | 10 |
| * У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе тела (примерно 7,5 мг/кг 2 раза в день) | |

***Дозирование при микобактериальных инфекциях***

У детей с диссеминированными или локализованными микобактериальными инфекциями (*Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii)* рекомендуемая суточная доза кларитромицина составляет 7,5-15 мг/кг 2 раза в день.

Лечение кларитромицином следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей.

В таблице приведены рекомендации по дозированию у детей с микобактериальными инфекциями с учетом массы тела:

| **Масса тела*, кг** | **Разовая доза при приеме 2 раза в день, мл** | |
|---|---|---|
| | **7,5 мг/кг 2 раза в день** | **15 мг/кг 2 раза в день** |
| 8-11 | 2,5 | 5 |
| 12-19 | 5 | 10 |
| 20-29 | 7,5 | 15 |

| | | |
|---|---|---|
| 30-40 | 10 | 20 |
| * У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе тела (7,5-15 мг/кг 2 раза в день) | | |

***Дозирование для пациентов с нарушением функции почек***

У детей с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить вдвое (например, 125 мг в день или по 125 мг 2 раза в день при более тяжелых инфекциях). В таких случаях курс лечения не должен превышать 14 дней, хотя обычная длительность лечения составляет 5-10 дней.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

| | |
|---|---|
| очень часто | ≥ 1/10 |
| часто | от ≥ 1/100 до < 1/10 |
| нечасто | от ≥ 1/1000 до < 1/100 |
| редко | от ≥ 1/10000 до < 1/1000 |
| очень редко | < 1/10000 |
| частота неизвестна | не может быть оценена на основе имеющихся данных. |

*Инфекционные и паразитарные заболевания:*

нечасто: целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции[3] (в том числе вагинальные);

частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

часто: кожная сыпь;

нечасто: анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], кожный зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь[3];

частота неизвестна: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

нечасто: анорексия, снижение аппетита.

*Нарушения психики:*

часто: бессонница;

нечасто: беспокойство, повышенная возбудимость[3];

частота неизвестна: психотические расстройства, спутанность сознания,

деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: головная боль, дисгевзия (извращение вкуса);

нечасто: потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор;

частота неизвестна: судороги, паросмия, аносмия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

частота неизвестна: глухота.

*Нарушения со стороны сердца:*

нечасто: внезапная остановка сердца[1], фибрилляция предсердий[1], удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия[1], трепетание предсердий;

частота неизвестна: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков.

*Нарушения со стороны сосудов:*

часто: вазодилатация[1].

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

нечасто: бронхиальная астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:*

часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота;

нечасто: эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм;

частота неизвестна: острый панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

нечасто: холестаз[4], гепатит в том числе холестатический или гепатоцеллюлярный[4];

частота неизвестна: печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто: интенсивное потоотделение;

частота неизвестна: акне, геморрагии.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

нечасто: мышечный спазм, костно-мышечная скованность, миалгия;

частота неизвестна: рабдомиолиз[2], миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

частота неизвестна: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

частота неизвестна: недомогание[4], гипертермия[3], астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], повышенная утомляемость[4].

*Лабораторные и инструментальные данные:*

часто: отклонение лабораторных показателей функции печени;

нечасто: повышение концентрации креатинина[1], мочевины[1] в плазме крови, изменение отношения альбумин/глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)[4], щелочной фосфатазы[4] (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)[4] в плазме крови;

частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

***Пациенты с подавленным иммунитетом***

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитными состояниями, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, дисгевзия (извращение вкуса), боль в области живота, диарея, кожная сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в плазме крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость слизистой оболочки полости рта.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в плазме крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины в плазме крови.

*В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался одновременно с другими лекарственными средствами (ЛС), с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

[1] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении

кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Передозировка**

*Симптомы:* прием внутрь большой дозы кларитромицина может вызывать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

*Лечение:* при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке крови, что характерно и для других лекарственных препаратов группы макролидов.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Применение следующих лекарственных препаратов одновременно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов***

*Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол*

При одновременном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT на ЭКГ и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию (в том числе желудочковую тахикардию типа «пируэт») и фибрилляцию желудочков (см. раздел «Противопоказания»).

*Алкалоиды спорыньи*

Постмаркетинговые исследования показывают, что при одновременном применении

кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему (ЦНС). Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)*

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и одновременное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин одновременно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью в случае комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, метаболизм которых не зависит от изофермента CYP3A (например, флувастатин). В случае необходимости одновременного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

***Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин***

Лекарственные препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты Зверобоя продырявленного), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина и, соответственно, к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При одновременном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение концентрации рифабутина и снижение концентрации кларитромицина в плазме крови с повышенным риском развития увеита.

***Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови, в случае их одновременного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение***

*Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин*

Мощные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин,

рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме крови и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию в плазме крови 14-ОН-кларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при одновременном применении кларитромицина и индукторов системы цитохрома Р450.

*Этравирин*

Концентрация кларитромицина в плазме крови снижается при одновременном применении с этравирином, но повышается концентрация в плазме крови активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям МАС, может изменяться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.

*Флуконазол*

Одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина и AUC на 33 % и 18 %, соответственно. При этом одновременный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае одновременного приема флуконазола не требуется.

*Ритонавир*

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременный 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 одновременном приеме ритонавира $C_{max}$ кларитромицина в плазме крови 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. 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 одновременно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

***Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты***

*Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид)*

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при одновременном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет удлинения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при одновременном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

*Гипогликемические средства для приема внутрь/инсулин*

При одновременном применении кларитромицина и гипогликемических средств для приема внутрь (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы крови.

*Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A*

Одновременный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или препараты, которые интенсивно метаболизируются этим изоферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого одновременно с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина: алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), атипичные нейролептики (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к

ингибиторам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к одновременному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома Р450, относятся: фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

*Непрямые антикоагулянты*

При одновременном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и удлинение протромбинового времени. В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

*Омепразол*

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При одновременном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены ($C_{max}$, $AUC_{0-24}$ и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 %, соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24-х часов составило 5,2 (при приеме омепразола в отдельности) и 5,7 (при приеме омепразола одновременно с кларитромицином).

*Силденафил, тадалафил и варденафил*

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Одновременное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов одновременно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

*Теофиллин, карбамазепин*

При одновременном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

*Толтеродин*

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через изофермент CYP2D6. Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке крови. В популяции

с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

*Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)*

При одновременном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг 2 раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после приема внутрь. Одновременное применение кларитромицина с мидазоламом для приема внутрь противопоказан. Если одновременно с кларитромицином применяется мидазолам, раствор для внутривенного введения, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы мидазолама. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае одновременного применения рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

***Взаимодействия с другими препаратами***

*Аминогликозиды*

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов, как во время терапии, так и после ее окончания.

*Колхицин*

Колхицин является субстратом как для изофермента CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пациентов пожилого возраста. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и

колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Дигоксин*

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Одновременный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При одновременном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови.

*Зидовудин*

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина внутрь взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина в плазме крови. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при приеме внутрь, 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. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при применении кларитромицина внутривенно.

*Фенитоин и вальпроевая кислота*

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин и вальпроевая кислота). Для данных препаратов при одновременном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

***Двунаправленное взаимодействие лекарственных препаратов***

*Атазанавир*

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и атазанавира (400 мг 1 раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-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 почечной недостаточностью средней степени тяжести (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 %, применяя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, нельзя применять одновременно с ингибиторами протеаз.

*Блокаторы «медленных» кальциевых каналов*

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. При одновременном применении могут повышаться плазменные концентрации кларитромицина и блокаторов «медленных» кальциевых каналов. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

*Итраконазол*

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента 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 изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и $C_{max}$ саквинавира в плазме крови на 177 % и 187 %, соответственно, в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и $C_{max}$ кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при терапии одним кларитромицином. При одновременном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с применением саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных

взаимодействий при терапии саквинавиром в отдельности могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии комбинацией саквинавир/ритонавир. При приеме саквинавира одновременно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

**Особые указания**

Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом, связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль активности «печеночных» ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *Clostridium difficile.* Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile,* необходимо подозревать у всех пациентов с появлением диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после применения антибиотиков.

*Удлинение интервала QT*

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение периода сердечной реполяризации и интервала QT, увеличивающее риск развития нарушений ритма сердца и желудочковой тахикардии типа «пируэт». Учитывая повышенный риск развития желудочковой аритмии (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»), кларитромицин следует применять с осторожностью у следующих пациентов:

- у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин не следует применять у пациентов с гипокалиемией;
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, способствующие удлинению интервала QT;

Противопоказано одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином.

Кларитромицин не следует применять у пациентов с врожденным или документально подтвержденным приобретенным удлинением интервала QT или желудочковой аритмией в анамнезе.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes.* При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест определения чувствительности к антибиотикам.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum,* заболеваниях *acne vulgaris* и роже, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию. В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что препарат Фромилид®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг/5 мл, содержит сахарозу (в 1 мл готовой суспензии содержится 0,033 хлебных

единиц (ХЕ) или 0,33 г сахарозы).

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами***

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

**Форма выпуска**

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг/5 мл.

25 г препарата во флаконе темного стекла вместимостью 100 мл, с круговой риской на 60 мл готовой суспензии, укупоренного пластмассовой пробкой с рассекателем жидкости и пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия.

1 флакон в комплекте с дозирующим шприцем и инструкцией по применению в пачку картонную.

**Условия хранения**

Гранулы хранят при температуре не выше 30 °С.

Готовую суспензию следует хранить в течение 14 суток при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Производитель (Все стадии производства)**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:**

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова

KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 9452