

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ФРОМИЛИД® УНО

Препаратнинг савдо номи: Фролимид® уно

Таъсир этувчи модда (ХПН): кларитромицин

Дори шакли: пленка қобиқ билан қопланган таъсири узайтирилган таблеткалар 500 мг

Таркиби:

таъсири узайтирилган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 500 мг кларитромицин;

ёрдамчи моддалар:

ядроти: натрий альгинати, натрий кальций альгинати, лактоза моногидрати, повидон, полисорбат 80, сувсиз коллоид кремний диоксиди, магний стеарати ва тальк;

қобиги: гипромеллоза, тальк, темир (II) сариқ оксиди бўёвчиси (E172), титан диоксиди ва пропиленгликоль.

Таърифи: таъсири узайтирилган таблеткалар: капсуласимон, икки томонлама қавариқ, бир томонида U маркировкаси босилган, жигарранг-сариқ рангли пленка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: антибиотик – макролид

АТХ коди: J01FA09

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Кларитромицин макролидлар гуруҳига мансуб ярим синтетик антибиотик ҳисобланади ва 50S рибосомал субъбирлик билан ўзаро таъсирлашиб ва унга сезгир бўлган бактерияларнинг оксилани синтезини сусайтириб, антибактериал таъсир кўрсатади.

Кларитромицин бактерияларнинг стандарт лаборатор штаммларига нисбатан қандай бўлса, клиник амалиёт давомида пациентларда ажратиб олинганларга ҳам нисбатан худди шундай *in vitro* шароитларида юқори фаолликни намойиш қилди. Кўпчилик аэроб ва анаэроб граммусбат ва грамманфий микроорганизмларга нисбатан юқори фаолликни намойиш қилади. Кўпчилик қўзғатувчилик учун клатромициннинг минимал сусайтирувчи концентрациялари (МСК) ўртача бир $\log_2$ эритишга эритромициннинг МСК га қараганда қамроқдир.

Клатромицин *in vitro* шароитларида *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* нисбатан юқори фаолдир. *Helicobacter pylori* нисбатан бактерицид таъсир кўрсатади; клатромициннинг ушбу фаоллиги нордонга қараганда рН қийматининг нейтраллигида юқорироқдир.

Бундан ташқари, *in vitro* ва *in vivo* шароитларида олинган маълумотлари клатромицин микобактерияларнинг клиник аҳамиятга эга турларига таъсир этишига кўрсатмоқда. *Enterobacteriaceae* ва *Pseudomonas spp.* лактозани ферментация қилмайдиган бошқа грамманфий бактериялар каби, клатромицинга нисбатан сезувчан эмас.

Клатромициннинг фаоллиги кўпчилик штаммлар, қуйида санаб ўтилган микроорганизмларга нисбатан фаоллиги, *in vitro* шароитларида қандай бўлса, "Қўлланиши" бўлимида санаб ўтилган касалликлар вақтидаги клиник амалиётда ҳам худди шундай исботлаб берилган.

- Аэроб граммусбат микроорганизмлар:
 - *Staphylococcus aureus*,
 - *Streptococcus pneumoniae*,
 - *Streptococcus pyogenes*,

– *Listeria monocytogenes*.

• Аэроб грамманфий микроорганизмлар:

– *Haemophilus influenzae*,

– *Haemophilus parainfluenzae*,

– *Moraxella catarrhalis*,

– *Neisseria gonorrhoeae*,

– *Legionella pneumophila*.

• Бошқа микроорганизмлар:

– *Mycoplasma pneumoniae*,

– *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

• Микобактериялар:

– *Mycobacterium leprae*,

– *Mycobacterium kansasii*,

– *Mycobacterium chelonae*,

– *Mycobacterium fortuitum*,

– *Mycobacterium avium complex* (MAC) – ўз ичига қуйидагиларни қиритувчи мажмуа:
Mycobacterium avium, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамаза маҳсули кларитромицин фаоллигига таъсир кўрсатмайди. Метициллин ва оксациллингга резистент стафилококкларнинг кўпчилик штамлари кларитромицинга нисбатан ҳам турғунликка эга.

• *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori*нинг кларитромицинга нисбатан сезувчанлиги кларитромицин билан даволаш бошлангунига қадар 104та пациентлардан ажратиб олинган *Helicobacter pylori* изолятларида ўрганилган. 4та пациентларда кларитромицинга нисбатан резистент *Helicobacter pylori* штамлари, 2та пациентларда - ўртача резистентликка эга бўлган штамлар ажратиб олинган, қолганларда - 98та пациентларда - *Helicobacter pylori* изолятлари кларитромицинга нисбатан сезгир бўлган. Кларитромицин *in vitro* шароитларида ва қуйидаги микроорганизмларнинг кўпчилик штамларига нисбатан таъсир кўрсатади (бирок, клиник амалиётда кларитромицинни қўллаш хавфсизлиги ва самарадорлиги клиник тадқиқотлар билан тасдиқланмаган, ва амалий аҳамияти ноаниқ бўлиб қолмоқда):

• Аэроб граммулбат микроорганизмлар:

– *Streptococcus agalactiae*,

– *Streptococci* (C, F, G гуруҳлар),

– *Viridans group streptococci*

• Аэроб грамманфий микроорганизмлар:

– *Bordetella pertussis*,

– *Pasteurella multocida*

• Анаэроб граммулбат микроорганизмлар:

– *Clostridium perfringens*,

– *Peptococcus niger*,

– *Propionibacterium acnes*

• Анаэроб грамманфий микроорганизмлар:

– *Bacteroides melaninogenicus*

• Спирохетлар:

– *Borrelia burgdorferi*,

– *Treponema pallidum*

• Кампилобактериялар:

– *Campilobacter jejuni*

Одам организмида кларитромициннинг асосий метаболити бўлиб микробиологик фаол 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин) метаболити ҳисобланади.

Метаболитнинг микробиологик фаоллиги дастлабки моддада қандай бўлса, худди шундай ёки кўпчилик микроорганизмларга нисбатан 1-2 мартага кучсизрок. *Haemophilus influenzae* истисно этилади, унга нисбатан метаболитнинг самарадорлиги 2 мартага юқори. Дастлабки бирикма ва унинг асосий метаболити бактерияларнинг штаммларига нисбатан *in vitro* ва *in vivo* шароитларида *Haemophilus influenzae* нисбатан ё аддитив, ё синергик самара кўрсатади.

Сезувчанликни аниқлашга синама

Ўсишни сусайтириш зонаси диаметрини ўлчашни талаб қилувчи микдорий усуллар антимикроб препаратларга нисбатан бактерияларнинг сезувчанлигини анча аниқ баҳолашни беради. Сезувчанликни аниқлаш учун тавсия этилувчи услублардан бири 15 мкг кларитромицин билан тўйинган дискларни қўллайти (Кирби-Бауэр диск-диффузион услуби); синама интерпретациясида ўсишни сусайтириш зоналарининг диаметрлари кларитромицин МСКнинг қийматлари билан ўзаро боғлиқдир. МСК қийматлари шўрвада ёки агарда эритиш усули билан аниқланади. Ушбу усулларни қўллашда штамм "сезувчан" ҳисобланиши ҳақидаги лаборатория ҳисоботи инфекция кўзгатувчиси, эҳтимол, даволашга жавоб беришига кўрсатади. "Резистент" жавоб кўзгатувчи, эҳтимол, даволашга жавоб бермаслигига урғу беради. "Оралик сезувчанлик" жавоби препаратнинг даволаш самараси бир маънодош бўлмаслиги мумкинлигига ёки микроорганизм препаратнинг анча юқори дозалари қўлланилишида сезгир бўлиб қолиши мумкинлигини тахмин қилади (оралик сезувчанлик, шунингдек, "ўртача сезувчанлик" деб ҳам аталади).

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Препарат меъда-ичак йўлида тез сўрилади. Мутлоқ биоэришимлиги тахминан 50%ни ташкил қилади. Препаратнинг такрорий дозалари қабул қилинишида тўпланишлар деярли аниқланмаган, ва одам организмидаги метаболизм характери ўзгармаган.

Тақсимланиши, метаболизи ва чиқарилиши

In vitro

Кларитромицин 0,45 мкг/мл.дан 4,5 мкг/мл.гача концентрацияда 70% га қон плазмаси оксиллари билан боғланади. 45 мкг/мл концентрацияда боғланиш, эҳтимол, боғланиш жойларининг тўйиниши натижасида 41% гача пасаяди. Бу фақат даволаш концентрациясидан кўп марта юқори бўладиган концентрацияларда кузатилади.

Соғлом кўнгиллилар

500 мг кларитромицинни овқатланиш вақтида суткада бир марта қабул қилаётган соғлом кўнгиллиларда қон плазмасида кларитромицин ва 14-ОН-кларитромициннинг максимал концентрацияси (C_{max}) мувофиқ тарзда 1,3 мкг/мл ва 0,48 мкг/мл.ни ташкил қилган. Кларитромициннинг ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) ва унинг асосий метаболитининг $T_{1/2}$ мувофиқ тарзда 5,3 соат ва 7,7 соатни ташкил қилди. Кларитромициннинг 1000 мг плёнка қобик билан қопланган таъсири узайтирилган бўшатиб юборишли таблетка дори шаклидаги бир марталик дозасини қабул қилишда (500 мг суткада икки марта), кларитромициннинг ва унинг қон плазмасида гидроксилланган метаболитининг C_{max} и мувофиқ тарзда 2,4 мкг/мл ва 0,67 мкг/мл. ни ташкил қилган. 1000 мг дозада қабул қилишда кларитромициннинг $T_{1/2}$ 5,8 соатни ташкил қилди, шу вақтнинг ўзида 14-ОН-кларитромицин учун ўхшаш кўрсаткич 8,9 соатни ташкил қилган. Кларитромицинни 500 мг.да қандай бўлса, 1000 мг.да ҳам худди шундай ичга қабул қилинишида максимал концентрацияга эришишнинг вақти (TC_{max}) тахминан 6 соатни ташкил қилган.

Қон плазмасида 14-ОН-кларитромициннинг C_{max} и кларитромициннинг ичга қабул қилинган дозасига нисбатан пропорционал ошмаган, шу вақтнинг ўзида кларитромицинда қандай бўлса, унинг гидроксилланган метаболитида ҳам худди шундай $T_{1/2}$ дозани ошириш билан узайишга мойилликка эга бўлган. Юқори дозаларда 14-гидроксилланган ва N-деметирилланган маҳсулотларнинг ҳосил бўлишини камайтириш билан биргаликда кларитромициннинг бундай непропорционал фармакокинетикаси кларитромициннинг

нопропорционал метаболизмига кўрсатмоқда, у юқори дозаларда анча якқол кўринишга эга бўлиб қолади.

Буйраклар томонидан кларитромицин дозасининг ичга қабул қилинган тахминан 40% и чиқарилади. Ичак орқали тахминан 30% и чиқарилади.

Пациентлар

Кларитромицин ва унинг метаболити (14-ОН-кларитромицин) организм тўқималарига ва суюқликларига тез кириб боради. Кларитромицин ичга қабул қилинишида унинг цереброспинал суюқликдаги концентрацияси аҳамиятсизлиги ҳақида далолат берувчи чекланган маълумотлар мавжуддир (яъни, гематоэнцефалик тўсиқнинг меъёридаги ўтказувчанлигида қон зардобидан концентрациядан фақат 1-2%). Тўқималардаги концентрация одатда қон зардобидан қараганда, бир неча марта юқорирокдир.

Жигар функциясининг бузилиши

Жигар функциясининг ўртача ва оғир даражада бузилиши бўлган, аммо буйракларнинг сақланиб қолган функциясига эга бўлган пациентларда кларитромициннинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди. Кларитромициннинг қон плазмасида мувозанат концентрацияси ва унинг тизимли клиренси ушбу гуруҳ пациентларида ва соғлом кўнгиллиларда фарқ қилмайди. Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентларда 14-ОН-кларитромициннинг мувозанат концентрация соғлом кўнгиллиларга қараганда пастроқдир.

Буйраклар функциясининг бузилиши

Буйраклар фаолияти бузилишида қон плазмасида кларитромициннинг C_{max} и ва минимал концентрацияси (C_{min}), кларитромицин ва унинг метаболитининг (14-ОН-кларитромицин) $T_{1/2}$, "концентрация-вақт" эгри чизиги остидаги майдон ортади. Эллиминация константаси ва буйраклар орқали чиқарилиши пасаяди. Ушбу параметрларнинг ўзгариш даражаси буйраклар функциясининг бузилиш даражасига боғлиқдир.

Кекса ёшдаги пациентлар

Кекса ёшдаги пациентларда қон плазмасида кларитромицин ва унинг метаболитининг (14-ОН-кларитромицин) концентрацияси ёш одамлар гуруҳига қараганда юқорирок, чиқарилиши эса секинроқдир. Бироқ, буйрак креатинин клиренсини (КК) ҳисобга олиш билан тузатиш киритишдан кейин иккала гуруҳларда фарқлар бўлмаган. Шундай қилиб, кларитромициннинг фармакокинетик параметрларига асосий таъсирни ёш эмас, балки буйраклар функцияси кўрсатади.

Қўлланилиши

Кларитромицинга сезгир микроорганизмлар томонидан чақирилган юқумли-яллиғланиш касалликлари:

- пастки нафас олиш инфекциялари (бронхит, пневмония каби);
- юқори нафас олиш йўллари ва ЛОР-аъзоларининг инфекциялари (тонзиллит, фарингит, синусит, ўткир ўртача отит);
- тери ва юмшоқ тўқималар инфекциялари (фолликулит, тери ости клетчаткасининг яллиғланиши, сарамас).

Қўллаш усули ва дозалари

Ичга қўлланади.

Таблеткани бутунлигича ютиш керак, бўлинмасин ва чайналмасин.

Катталарга ва 12 ёшдан катта болаларга - 1 таблеткадан (500 мг) суткада бир марта овқатланиш вақтида.

Тонзилитда ва ўткир ўртача отитда: катталарга ва 18 ёшдан катта болаларга - 1 таблеткадан (500 мг) суткада бир марта овқатланиш вақтида.

Оғир инфекцияларда дозани 2 таблеткага (1000 мг) суткада бир марта овқатланиш вақтида.

Даволашнинг одатий давомийлиги 5 кундан 14 кунгача. 6 кундан 14 кунгача даволашни талаб этувчи шифохонадан ташқари пневмония ва синусит истисно ҳолатлар ҳисобланади.

Буйраклар функциясини бузилиши

Оғир даражадаги (КК 30 мл/мин.дан кам) буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар учун одатий тавсия этилувчи доза 250 мг суткада бир марта ташкил қилади, ушбу ҳолатда 250 мг Фромилид® плёнка қобик билан қопланган таблеткани қўллаш эҳтимоли бор. Анча оғир инфекцияларда тавсия этилувчи доза кларитромицинни узайтирилган бўшатиб юборилиши билан 1 таблетка 500 мг.ни ташкил қилади.

Ўртача даражадаги оғирликдаги (КК 30 мл/мин.дан 60 мл/мин.гача) буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Ножўя таъсирлари

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) тавсия этувчи ножўя самараларнинг ривожланиш тез-тезлиги таснифланиши (рўйхатга олинган ҳолатлар сони/пациентлар сони):

жуда тез-тез	$\geq 1/10$
тез-тез	$\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача
тез-тез эмас	$\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача
кам ҳолларда	$\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача
жуда кам ҳолларда	$< 1/10000$

тез-тезлик номаълум (рўйхатдан ўтказишдан кейин қўлланилиш тажрибасидан ножўя самаралар; тез-тезлик мавжуд бўлган маълумотлар асосида баҳоланиш имконига эга эмас).

Аллергик реакциялар:

тез-тез - тери тошмаси;

тез-тез эмас – анафилактоид реакция¹, юқори сезувчанлик, буллез дерматит¹, тери кичишиши, эшакеми, макулопапулез тошма³;

тез-тезлик номаълум – анафилактик реакция, ангионевротик шиш, жиддий тери ножўя реакциялари (масалан, ўткир генерализацияланган экзантематоз пустулез), Стивенс-Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз, эозинофилия ва тизимли симптоматикали дори тошмаси (DRESS-синдром).

Нерв тизими томонидан:

тез-тез - бош оғриғи, уйқусизлик;

тез-тез эмас – хушни йўқотиш¹, дискинезия¹, бош айланиши, уйқучанлик, тремор, ҳавотирлик, юқори кўзгалувчанлик³;

тез-тезлик номаълум – тиришишлар, психотик бузилишлар, онгнинг чалкашлиги, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинациялар, туш кўришнинг бузилишлари («дахшатли» туш кўришлар), парестезия, савдойилик.

Тери қатлами томонидан:

тез-тез - юқори тер ажрашлик;

тез-тезлик номаълум - акне.

Сийдик таносил тизими томонидан:

тез-тезлик номаълум – буйрак етишмовчилиги, интерстициал нефрит.

Моддалар алмашинуви томонидан:

тез-тез эмас – анорексия, иштаҳанинг пасайиши.

Таянч-ҳаракат аппарати томонидан:

тез-тез эмас – мушаклар спазми³, суяк-мушак сиқиклиги¹, миалгия²;

тез-тезлик номаълум – рабдомиолиз^{2*}, миопатия.

Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан:

тез-тез – диарея, қусиш, диспепсия, кўнгил айланиши, корин соҳасида оғриқ;

тез-тез эмас – эзофагит¹, гастроэзофагеал рефлюкс касаллик², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, қоирннинг шишиши⁴, қабзият, оғиз бўшлиғининг шиллиқ қаватини

куруқлиги, кекирик, метеоризм, холестаз⁴, гепатит, жумладан холестатик ёки гепатоцеллюляр⁴;

тез-тезлик номаълум – ўткир панкреатит, тил ва тишларнинг рангини ўзгариши, жигар етишмовчилиги, холестатик сариккасал.

Нафас олиш тизими томонидан:

тез-тез эмас – бронхиал астма¹, бурундан қон кетиши², ўпка артериясининг тромбоэмболияси¹.

Ҳис этиш аъзолари томонидан:

тез-тез – дисгевзия;

тез-тез эмас – вертиго, эшитишнинг бузилиши, кулоқлардаги шангиллаш;

тез-тезлик номаълум – карлик, агеvзия (таъм ҳиссиётларининг йўқолиши), паросмия, аносмия.

Юрак-қон томир тизими томонидан:

тез-тез – вазодилатация¹;

тез-тез эмас – юрак тўхташи¹, юрак бўлмаларининг фибрилляцияси¹, ЭКГда QT оралиғининг узайиши, экстрасистолия¹, юрак уришини ҳис қилиш;

тез-тезлик номаълум – қоринчалар тахикардияси, жумладан «пируэт» тури, қоринчалар фибрилляцияси, қон кетиш.

Лаборатория кўрсаткичлари:

тез-тез - жигар функциясининг лаборатор кўрсаткичларини оғиши;

тез-тез эмас – креатининнинг зардобли концентрациясини ортиши¹, мочеvинанинг зардобли конйцентрациясини ортиши¹, альбумин/глобулин нисбатнинг ўзгариши¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, қон плазмасида аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)⁴, ишқорий фосфатаза (ИФ)⁴, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)⁴ фаоллигининг ортиши;

тез-тезлик номаълум – агранулоцитоз, тромбоцитопения, халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН) қийматининг ортиши, протромбин вақтнинг узайиши, сийдик рангининг ўзгариши, қон плазмасида билирубин концентрациясининг ортиши.

Бошқалар:

жуда тез-тез - инъекция жойидаги флебит¹;

тез-тез - инъекция жойидаги оғриқ¹, инъекция жойидаги яллиғланиш¹;

тез-тез эмас – силқовланиш⁴, гипертермия³, астения, кўкрак қафасидаги оғриқ⁴, эт увишиши⁴, юқори чарчоқлик⁴.

Юқумли ва паразитар касалликлар:

тез-тез эмас – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², иккиламчи инфекциялар³ (жумладан вагинал);

тез-тезлик номаълум – сохта мембраноз колит, сарамас.

Болалар

Болалардаги ножўя реакцияларнинг тез-тезлиги, тури ва оғирлиги худди катталаргига ўхшаш деб тахмин қилинади.

Иммунитети пасайган пациентлар

Микробактерил инфекцияларни даволаш учун узоқ вақт давомида анча юқори дозаларда кларитромицинни қабул қилаётган ортирилган иммунтанқислиги синдроми (ОИТС) ва бошқа иммунтанқисликлари бўлган пациентларда кўпинча препаратнинг ножўя самараларини ОИВ-инфекция ёки ҳамкор касалликнинг симптомларидан фарқлаш қийин. 1000 мг.га тенг кларитромициннинг суткалик дозасини қабул қилаётган пациентларда энг кўп учрайдиган ножўя белгилар кўнгил айланиши, қусиш, дисгевзия, қорин соҳасидаги оғриқ, диарея, тери тошмаси, метеоризм, бош оғриғи, қабзият, эшитишнинг бузилиши, қон плазмасида АСТ ва АЛТ фаоллигини ортиши бўлган. Шунингдек, нафас сиқиши, уйқусизлик ва оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати куруқлиги каби паст тез-тезликда юзага келишга эга бўлган ножўя белгилари ҳолатлар кузатилган.

Иммунитети пасайган пациентларда лаборатор кўрсаткичларнинг меъёрдан аҳамиятли оғишини (кескин ортиши ёки пасайиши) таҳлил қилиб, уларни баҳоланиши ўтказилган. Ушбу мезон асосида кундалик 1000 мг дозада кларитромицин қабул қилган пациентларнинг 2-3% да қон плазмасида АСТ ва АЛТ фаоллигини аҳамиятли ортиши, ҳамда лейкоцитлар ва тромбоцитларнинг сонини пасайиши қайд этилган. Пациентларнинг катта бўлмаган сониди, шунингдек, мочевиначининг қолдиқ азотини зардобли концентрациясининг ортиши қайд этилган.

* Рабдомиолиз ҳақидаги баъзи хабарларда кларитромицин, маълумки, қабул қилиниши рабдомиолиз ривожланиши билан боғлиқ бўлган бошқа дори воситалари (статиновлар, фибратлар, колхицин ёки аллопуринол) билан бир вақтда қабул қилинган.

¹ Ножўя реакцияларнинг маълумотлари ҳақидаги хабарлар клиник тадқиқотлар вақтида, ҳамда инфузиялар учун эритмани тайёрлаш учун лиофилизат дори шаклидаги кларитромициннинг рўйхатдан ўтказишдан кейинги қўлланилиши даврида олинган.

² Ножўя реакцияларнинг маълумотлари ҳақидаги хабарлар клиник тадқиқотлар вақтида, ҳамда плёнка қобик билан қопланган таъсири узайтирилган бўшатиш билан дори шаклидаги кларитромициннинг рўйхатдан ўтказишдан кейинги қўлланилиши даврида олинган.

³ Ножўя реакцияларнинг маълумотлари ҳақидаги хабарлар клиник тадқиқотлар вақтида, ҳамда ичга қабул қилиш учун суспензия тайёрлаш учун қукун дори шаклидаги кларитромициннинг рўйхатдан ўтказишдан кейинги қўлланилиши даврида олинган.

⁴ Ножўя реакцияларнинг маълумотлари ҳақидаги хабарлар клиник тадқиқотлар вақтида, ҳамда плёнка қобик билан қопланган таблеткалар дори шаклидаги кларитромициннинг рўйхатдан ўтказишдан кейинги қўлланилиши даврида олинган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Кларитромицинга, макролидларга ва/ёки препаратнинг исталган ёрдамчи моддаларидан бирига юқори сезувчанлик.
- Кларитромициннинг ломиталид билан бир вақтда қабул қилиниши ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг қуйидаги препаратлар билан бир вақтда қабул қилиниши: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг шохкуя (спорынья) алкалоидлари, масалан, эрготамин, дигидроэрготамин билан бир вақтда қабул қилиниши ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг ичга қабул қилиш учун мидазолам билан бир вақтда қабул қилиниши ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статиновлар) билан бир вақтда қабул қилинишини, миопатия, жумладан рабдомиолиз таҳликасини ортиши муносабатида, улар аҳамиятли даражада СУРЗА4 изоферменти билан метаболизацияга учрайди ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг колхицин билан бир вақтда қабул қилиниши ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг тикагрелор ёки ранолазин билан бир вақтда қабул қилиниши.
- Анамнезда электрокардиограммада (ЭКГ) QT оралиғининг узайиши (QT оралиғининг туғма ёки орттирилган хужжатли тасдиқланган узайиши), қоринчалар аритмияси, жумладан, қоринчали тахикардия ёки анамнезда "пируэт" туридаги қоринчали тахикардия ("Дориларнинг ўзаро таъсири" ва "махсус кўрсатмалар" бўлиmlарига қаранг).
- Кларитромицинни QT оралиғи узайиши таҳликаси муносабати билан электролит бузилишлари (гипокалиемия ёки гипомагниемия) бўлган пациентларда қўллаш

ярамайди.

- Буйрак етишмовчилиги билан бир вақтда оқиб ўтаётган оғир даражадаги жигар етишмовчилиги.
- Кларитромицинни қўллашда ривожланувчи анамнездаги холестатик сарикқасал/гепатит ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).
- Порфирия.
- Эмизиш даври.
- 18 ёшгача (кўрсатмалар бўйича: тонзилит, ўткир ўртача отит), 12 ёшгача (бошқа кўрсатмалар бўйича).
- Кам учрайдиган ирсий галактоза кўтараолмаслиги, лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоз мальабсорбция.

Эҳтиёткорлик билан

- Ўртача ва оғир даража оғирликдаги буйрак етишмовчилиги.
- Ўртача ва оғир даража оғирликдаги жигар етишмовчилиги.
- Кларитромициннинг ичга қўллаш учун ва оғиз бўшлиғининг шиллиқ қаватига суртиш учун алпразолам, триазолам, мидазолам каби бензодиазепинлар билан бир вақтда қабул қилиниши ("Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсир" бўлимида қаранг).
- СҮР3А изоферменти билан метаболизмга учровчи препаратлар, масалан, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, омепразол, билвосита антикоагулянтлар (масалан, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, винбластин билан бир вақтда қабул қилиниши ("Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсир" бўлимида қаранг).
- Кларитромициннинг дабигатран, ривароксабан, апиксабан каби бевосита таъсир килувчи перорал антикоагулянтлар билан, айниқса, қон кетишларнинг ривожланишини катта таҳликаси бўлган пациентларда бир вақтда қабул қилиниши.
- Кларитромициннинг СҮР3А4 изоферментини индукция қилувчи препаратлар, масалан, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, Тешилган қизилпойча препаратлари билан бир вақтда қабул қилиниши ("Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсир" бўлимида қаранг).
- СҮР3А4 изоферменти билан метаболизмга учровчи "суст" кальций каналлари блокаторлари (СККБ) (масалан, верапамил, амлодипин, дилтиазем) билан бир вақтда қабул қилиниши.
- СҮР3А изоферментининг метаболизмига боғлиқ бўлган статинлар (масалан, флувастатин) билан бир вақтда қабул қилиниши ("Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсир" бўлимида қаранг).
- Юракнинг ишемик касаллиги (ЮИК), оғир даражадаги юрак етишмовчилиги, ўтказувчанликнинг бузилиши ёки клиник аҳамиятли брадикардия бўлган пациентлар, ҳамда IА синф (хинидин, прокаинамид) ва III синф (дофетилид, амиодарон, соталол) антиаритмик препаратларни бир вақтда қабул қилаётган пациентлар.
- Ҳомиладорлик.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Қуйидаги дори препаратларнинг кларитромицин билан бир вақтда қўлланилиши жиддий ножўя самараларнинг ривожланиши эҳтимоли муносабатида қўллаш мумкин эмас

Цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин ва астемизол

Кларитромициннинг цизаприд, пимозид, домперидон, терфенадин ёки астемизол билан бир вақтда қабул қилинишида охиргиларнинг қон плазмасида концентрациясининг

ортиши ҳақида хабар берилган, бу ЭКГда QT оралиғининг узайишига ва юрак аритмияларининг, жумладан қоринчали тахикардияни (жумладан "пируэт" туридаги қоринчали тахикардия) ва қоринчаларнинг фибрилляциясининг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Шохкуя (спорынъя) алкалоидлари

Рўйхатдан ўтгандан кейинги тадқиқотлар кларитромициннинг эрготамин ёки дигидроэрготамин билан бир вақтда қўлланилишида эрготаминлар гуруҳига мансуб препаратлардан билан ўткир захарланиш билан боғлиқ бўлган қуйидаги самараларнинг эҳтимоли борлигини кўрсатмоқда: қон томирлар спазми, қўл-оёқларнинг ва бошқа тўқималарнинг, жумладан марказий нерв тизими (МНТ) ишемияси. Кларитромициннинг шохкуя алкалоидлари билан бир вақтда қўлланилиши мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (стати́нлар)

Кларитромициннинг ловастатин ёки симвастатин билан, ушбу статинлар аҳамиятли даражада СҮРЗА4 изоферменти билан метаболизацияга учратилиши, ва кларитромицин билан бир вақтда қўлланилиши уларнинг зардобли концентрациясини ошириши, бу миопатия, жумладан рабдомиолизнинг ривожланиш таҳликасини ошишига олиб келиши муносабати билан, бир вақтда қўлланилиши мумкин эмас. Кларитромицинни ушбу препаратлар билан бир вақтда қабул қилган пациентларда рабдомиолизнинг ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Кларитромицинни қўллаш зарурат туғилган ҳолатда даволаш вақтига ловастатин ёки симвастатиннинг қабул қилинишини тўхтатиб туриш керак.

Кларитромицинни бошқа статинлар билан мажмуаланган даволаш ҳолатида эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Метаболизми СҮРЗА изоферментга боғлиқ бўлмаган статинларнинг (масалан, флувастатиннинг) қўлланилиши тавсия этилади. Бир вақтда қабул қилиш зарурати туғилган ҳолатда статиннинг энг кам дозасини қабул қилиш тавсия этилади. Миопатиянинг белгилари ва симптомларини ривожланишини назорат қилиш керак.

Мидазолам ичга қабул қилиш учун

Мидазолам ва таблетка дори шаклида кларитромициннинг ичга бир вақтда қўлланилишида (500 мг суткада 2 марта) мидазолам АУСнинг 7 мартага ортиши кузатилган. Кларитромицин ва ичга қабул қилиш учун мидазоламнинг бир вақтда қўлланилиши мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Ломитапид

Кларитромициннинг ломитапид билан бир вақтда қабул қилиниши қон плазмасида трансминазаларнинг фаоллигининг аҳамиятли ортиши таҳликаси сабабли мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Кларитромицинга бошқа дори воситаларининг таъсири

СҮРЗА изоферментнинг индукторлари ҳисобланувчи дори воситалари (масалан, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, Тешилган қизилпойча препаратлари) кларитромициннинг метаболизмини индукция қилиши мумкин. Бу кларитромициннинг субтерапевтик концентрациясига ва мувофиқ равишда унинг самарадорлигини пасайишига олиб келиши мумкин. Бундан ташқари, СҮРЗА изоферментининг кларитромицин ингибицияси сабабли ортиши мумкин бўлган қон плазмасидаги СҮРЗА изоферментининг индуктори концентрацияси устидан кузатиб бориш зарур. Рифабутин ва кларитромициннинг бир вақтда қўлланилишида уевитни ривожланиш таҳликасининг ортиши билан қон плазмасида рифабутиннинг концентрациясини ортиши ва кларитромицин концентрациясининг пасайиши кузатилган.

Қуйидаги препаратлар қон плазмасида кларитромициннинг концентрациясига исботланган ёки тахмин қилинувчи таъсирига эгадир (уларнинг кларитромицин билан бир вақтда қўлланилишида дозага тузатиш киритиш ёки муқобил даволашга ўтиш талаб этилиши мумкин).

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин ва рифапентин

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин ва рифапентин каби P450 цитохром тизимининг кучли индукторлари кларитромициннинг метаболизмини тезлаштириши ва, шундай тарзда, қон плазмасида кларитромициннинг концентрациясини пасайтириши, ҳамда даволаш самарасини кучсизлантириши, ва шу билан бирга, қон плазмасида шунингдек микробиологик фаол ҳисобланувчи метаболит - 14-ОН-кларитромицин концентрациясини ошириши мумкин. Кларитромицин ва 14-ОН-кларитромициннинг турлича бактерияларга нисбатан микробиологик фаоллиги фарқ қилиши сабабли, даволаш самараси кларитромицин ва P450 цитохром тизими индукторларининг бир вақтда қўлланилишида пасайиши мумкин.

Этравирин

Қон плазмасида кларитромициннинг концентрацияси этравирин билан бир вақтда қўлланилишида пасаяди, фаол метаболит 14-ОН-кларитромициннинг қон плазмасидаги концентрацияси эса кўтарилади. 14-ОН-кларитромицин МАС инфекцияларга нисбатан паст фаолликка эга бўлганлиги сабабли, ушбу кўзғатувчиларга нисбатан умумий фаоллик ўзагариши мумкин, шунинг учун МАСни даволаш учун муқобил даволашни кўриб чиқиш керак.

Флуконазол

21та соғлом кўнгиллиларда ҳар куни 200 мг дозада флуконазол ва суткада 2 марта 500 мг дозада кларитромицин бир вақтда қабул қилиниши кларитромициннинг минимал мувозанат концентрациясининг ўртача қийматини ва AUCни мувофиқ тарзда 33% ва 18% га ортишига олиб келди. Бунда, бир вақтдаги қабул қилиш фаол метаболит 14-ОН-кларитромициннинг ўртача мувозанат концентрациясига аҳамиятли таъсир қилмаган. Флуконазолни бир вақтда қабул қилиш ҳолатида кларитромициннинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Ритонавир

Фармакокинетик тадқиқотлар ҳар 8 соат 200 мг дозада ритонавирнинг ва ҳар 12 соат 500 мг дозада кларитромицинни бир вақтда қабул қилиниши кларитромициннинг метаболизмини сезиларли сусайтирилишига олиб келди. Ритонавирни бир вақтда қабул қилишда қон плазмасида кларитромициннинг C_{max} и 31 %га кўтарилган, C_{min} 182 %га ортган ва AUC 77% га ошган. 14-ОН-кларитромициннинг ҳосил бўлишини деярли тўлиқ сусайтирилиши кузатилган. Кларитромициннинг кенг даволаш оралиғи шарофати билан унинг дозасини буйрак фаолиятини меъёردа бўлган пациентларда пасайтирилиши талаб этилмайди. Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда дозага тузатиш киритишнинг қуйидаги вариантларини кўриб чиқиш мақсадга мувофиқдир: КК 30-60 мл/мин. да кларитромицин дозаси 50% га пасайтирилган, КК 30 мл/мин.дан паст бўлганида кларитромицин дозаси 75% га камайтирилиши керак. Ритонавирни суткада 1 г. дан ошувчи дозаларда кларитромицин билан бир вақтда қабул қилиш ярамайди.

Дозаларга шунга ўхшаш тузатишлар киритилиши, агар ритонавир ОИВ протеазанинг бошқа ингибиторлари, жумладан атаназавир ва саквинавир қўлланилишида фармакокинетик "кучайтиргич" каби қўлланилаётган бўлса, буйраклар фаолияти пасайган пациентларда кўриб чиқилиши керак ("*Дори препаратларининг икки йўналтирилган ўзаро таъсирлари*" бўлимолига қаранг).

Кларитромициннинг бошқа дори препаратларига таъсири

Антиаритмик воситалар (хинидин ва дизопирамид)

Кларитромицин ва хинидин ёки дизопирамиднинг бир вақтда қўллашда "пируэт" туридаги қоринчали тахикардиянинг юзага келиш эҳтимоли бор. Кларитромициннинг ушбу препаратлар билан бир вақтда қабул қилинишида QT оралиғининг узайиши предметида ЭКГни назоратини мунтазам ўтказиш, ҳамда ушбу препаратларнинг зардобили концентрацияларини назорат қилиш керак.

Рўйхатдан ўтказиш даврида кларитромицин ва дизопирамиднинг бир вақтда қабул қилишда гипогликемиянинг ривожланиш ҳолатлари ҳақида хабар берилган.

Кларитромицин ва дизопирамиднинг бир вақтда қўлланилишида қондаги глюкозанинг концентрациясини назорат қилиниши зарур.

Ичга қабул қилиш учун гипогликемик воситалар/инсулин

Кларитромицин ва ичга қабул қилиш учун гипогликемик воситаларни (масалан, сульфонилмочевина ҳосилалари) ва/ёки инсулиннинг бир вақтда қўллашда яққол кўринувчи гипогликемия кузатилиши мумкин. Кларитромициннинг баъзи гипогликемик препаратлар (масалан, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид ва росиглитазон) билан бир вақтда қўлланилиши кларитромицин томонидан СҮРЗА изоферментининг ингибиция қилинишига олиб келиши мумкин, бунинг натижасида гипогликемия ривожланиши мумкин. Қонда глюкоза концентрациясининг синчков назорати тавсия этилади.

СҮРЗА изофермент билан ифодаланган ўзаро таъсирлар

Маълумки, СҮРЗА изоферментини ингибиция қилувчи кларитромициннинг ва СҮРЗА изоферментини бирламчи метаболизация қилувчи препаратларнинг бир вақтда қабул қилиниши уларнинг концентрациясининг ўзаро орттирилиши билан уюшган бўлиши мумкин, бу даволаш самараларини қандай бўлса, ножўя самараларни ҳам худди шундай кучайтириши ёки узайтириши мумкин.

Кларитромицинни СҮРЗА изоферменти субстратлари ҳисобланувчи препаратларни, айниқса, агар ушбу препаратлар тор даволаш оралиғига (масалан, карбамазепин) эга бўлса, ва/ёки ушбу изофермент томонидан жадал метаболизацияга учратилувчи препаратларни қабул қилаётган пациентларга эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Зарурат туғилган ҳолатда кларитромицин билан бир вақтда қўлланилувчи препарат дозасига тузатиш киритилиши ўтказилиши керак; шунингдек, иложи борица, СҮРЗА изоферменти томонидан бирламчи метаболизацияга учратилувчи препаратларнинг зардобли концентрацияларини мониторинги ўтказилиши керак. Қуйидаги препаратлар/синфларнинг метаболизми кларитромицин метаболизми амалга оширилувчи худди ўша СҮРЗА изоферменти билан амалга оширилади (аммо ушбу рўйхат мукаммал ҳисобланмайди): алпразол, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (вена ичига), омепразол, перорал антикоагулянтлар (масалан, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипик антипсихотик воситалар (масалан, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, триазолам ва винбластин. P450 цитохром тизими доирасида бошқа изоферментлар орқали шунга ўхшаш тарзда ўзаро таъсирланувчи препаратларга: фенитоин, теофиллин ва вальпроат кислотаси тааллуқлидир.

Билвосита антикоагулянтлар

Варфарин ва кларитромициннинг бир вақтда қабул қилинишида қон кетиш, ХМНнинг яққол кўтарилиши ва протромбин вақтнинг узайиши эҳтимоли бор. Варфарин ёки бошқа билвосита антикоагулянтлар билан бир вақтда қўллаш ҳолатида ХМН ва протромбин вақтни назорат қилиш зарур.

Бевосита таъсир қилувчи перорал антикоагулянтлар

Бевосита таъсир қилувчи перорал антикоагулянт дабигатран Р-гликопротеин (P-gr) эффлюкс оксил-ташувчи субстрати ҳисобланади. Ривароксабан ва апиксабан СҮРЗА4 изоферменти иштирокида метаболизацияга учрайди, ҳамда Р-gr учун субстратлар ҳисобланади. Кларитромициннинг ушбу препаратлар билан, айниқса қон кетишларнинг ривожланишининг юқори таҳликаси бўлган пациентларда бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак ("Эҳтиёткорлик билан" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Омепразол

Кларитромицин (500 мг.дан ҳар 8 соат) соғлом катта кўнгиллиларда омепразол билан мажмуада (40 мг.дан ҳар куни) тадқиқот қилинган. Кларитромицин ва омепразолнинг бир вақтда қўлланилишида омепразолнинг мувозанат плазма концентрациялари ортган (қон плазмасида максимал концентрациялар (C_{max}), AUC_{0-24} ва $T_{1/2}$ мувофиқ тарзда 30%, 89% ва 43% га ортган). Меъданинг рН ўртача қиймати 24 соат давомида 5,2 (алоҳида омепразолни

кабул қилишда) ва 5,7 (омепразолнинг кларитромицин билан бир вақтда қабул қилинишида)ни ташкил қилган.

Силденафил, тадалафил ва варденафил

Фосфодиэстеразининг ушбу ингибиторларининг ҳар бири, ҳеч бўлмаганда, қисман СYP3A изоферментининг иштирокида метаболизацияга учрайди. Шу вақтнинг ўзида СYP3A изоферменти кларитромицин иштирокида ингибиция қилиниши мумкин. Кларитромициннинг силденафил, тадалафил ёки варденафил билан бир вақтда қўлланилиши фосфодиэстеразага ингибиция қилувчи таъсирини ортишига олиб келиши мумкин. Ушбу препаратларнинг бир вақтда кларитромицин билан қўлланилишида силденафил, тадалафил ва варденафилнинг дозасини пасайтириш эҳтимолини кўриб чиқиш керак.

Теофиллин, карбамазепин

Кларитромицин ва теофиллин ёки карбамазепиннинг бир вақтда қўлланилишида тизимли қон йўлида ушбу препаратларнинг концентрациясини ошиш эҳтимоли бор.

Толтеродин

Толтеродиннинг бирламчи метаболизми СYP2D6 изоферменти орқали амалга оширилади. Бироқ, СYP2D6 изоферментидан маҳрум бўлган популяция қисмида, метаболизм СYP3A изофермент орқали содир бўлади. Аҳолининг ушбу гуруҳида СYP3A изоферментининг сусайтирилиши қон зардобида толтеродиннинг аҳамиятли анча юқори концентрацияларига олиб келади. СYP2D6 изофермент орқали метаболизм дарадаси паст бўлган популяцияда кларитромицин каби СYP3A изоферменти ингибиторларининг бир вақтда қўлланилишида толтеродиннинг дозасини пасайтириш талаб этилиши мумкин.

Бензодиазепини (масалан, алпразолам, мидазолам, триазолам)

Мидазолам ва кларитромицин таблеткаларининг (500 мг суткада икки марта) бир вақтда қўллашда мидазоламни вена ичига юборилишидан кейин мидазолам АУСнинг 2,7 мартага ортиши кузатилган. Агар кларитромицин билан бир вақтда вена ичига юбориш учун эритма дори шаклида мидазолам қўлланилаётган бўлса, мидазоламнинг дозасига тузатиш киритиш имкони учун пациентнинг ҳолатини синчковлик билан кузатиш керак. Дори препаратининг претизимли элиминациясини айланиб ўтиш имконини берувчи оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати орқали юборилиши, авваламбор, мидазоламнинг ичга қабул қилишда эмас, балки унинг вена ичига юборилишидагига ўхшаш ўзаро таъсир кузатилишига олиб келади.

Худди шундай эҳтиёткорлик чораларини СYP3A изоферменти, жумладан триазолам ва алпразолам билан метаболизация қилинувчи бошқа бензодиазепинларга нисбатан ҳам қўллаш керак. Чиқарилиши СYP3A изоферментига боғлиқ бўлмаган бензодиазепинлар учун (темазепам, нитразепам, лоразепам) кларитромицин томонидан клиник аҳамиятли ўзаро таъсирнинг эҳтимоли кичикдир. Кларитромицин ва триазоламнинг бир вақтда қўлланилишида МНТга, масалан, уйқучанлик ва онгнинг чалкашлиғи, таъсир эҳтимоли бор. Шу муносабатда бир вақтда қўллаш ҳолатида МНТ бузилишлари симптомлари устидан кузатиш тавсия этилади.

Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири

Колхицин

Колхицин СYP3A изоферментининг субстрати бўлиб қандай ҳисобланса, Р-gr оксил-ташувчисининг ҳам худди шундай субстрати ҳисобланади. Маълумки, кларитромицин ва бошқа макролидлар СYP3A изоферменти ва Р-gr ингибиторлари ҳисобланади. Кларитромицин ва колхициннинг бир вақтда қўлланилишида Р-gr ва/ёки СYP3A изоферментининг ингибиция қилиниши колхициннинг таъсирини кучайтирилишига олиб келиши мумкин. Колхицин билан захарланишнинг клиник симптомларини ривожланишини назорат қилиш керак. Колхициннинг кларитромицин билан бир вақтда қабул қилинишида, кўпинча кекса ёшдаги пациентларда колхицин билан захарланиш ҳолатлари ҳақида рўйхатдан ўтказилгандан кейин хабарлар қайд этилган. Таърифланган ҳолатлардан баъзилари буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда содир бўлган. Хабар

берилганидек, баъзи ҳолатлар ўлим оқибати билан якун топган. Кларитромицин ва колхициннинг бир вақтда қўлланилиши мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Дигоксин

Дигоксин Р-гр субстрати ҳисобланиши тахмин қилинади. Маълумки, кларитромицин Р-грни ингибиция қилади. Кларитромицин ва дигоксиннинг бир вақтда қўлланилишида кларитромицин томонидан Р-грнинг ингибиция қилиниши дигоксиннинг таъсирини кучайтирилишига олиб келиши мумкин. Дигоксин ва кларитромициннинг бир вақтда қабул қилиниши, шунингдек, дигоксиннинг зардобли концентрациясини ортишига олиб келиши мумкин. Баъзи пациентларда дигоксин билан захарланишнинг клиник симптомлари, жумладан потенциал ҳалокатли аритмиялар кузатилган. Кларитромицин ва дигоксиннинг бир вақтда қабул қилинишида қон зардобда дигоксин концентрациясини синчковлик билан назорат қилиш керак.

Зидовудин

Катта ОИВ-юктирилган пациентлар томонидан ичга кларитромицин ва зидовудин таблеткаларининг бир вақтда қабул қилиниши қон плазмасида зидовудиннинг мувозанатли концентрациясини пасайишига олиб келиши мумкин. Ичга қабул қилишда кларитромицин зидовудиннинг сўрилишига тўсқинлик қилиши мумкин бўлганлиги сабабли, 4 соат оралиқда кларитромицин ва зидовудинни қабул қилиб, ўзаро таъсирдан аҳамиятли даражада сақланиш мумкин. Шунга ўхшаш ўзаро таъсир кларитромицин болалар суспензиясининг зидовудин ёки дидезоксинозин билан қабул қилаётган ОИВ-юктирилган болаларда кузатилмаган. Кларитромицин катта пациентларда ичга унинг ва зидовудиннинг бир вақтда қабул қилинишида зидовудиннинг сўрилишига тўсқинлик қилиши сабабли, шунга ўхшаш ўзаро таъсир кларитромицинни вена ичига қўллашда эҳтимоли даргумондир.

Фенитоин ва вальпроат кислотаси

СҮРЗА изоферменти ингибиторларининг (жумладан кларитромициннинг) СҮРЗА изоферментининг ёрдамида метаболизацияга учратилмайдиган препаратлар (фенитоин ва вальпроат кислотаси) билан ўзаро таъсири ҳақида маълумотлар мавжуддир. Ушбу препаратлар учун кларитромицин билан бир вақтда қўллашда уларнинг зардобли концентрацияларини аниқлаш тавсия этилади, чунки уларнинг кўтарилиши ҳақида хабарлар мавжуддир.

Дори препаратларининг икки йўналтирилган ўзаро таъсири

Атазанавир

Кларитромицин ва атазанавир СҮРЗА изоферментининг субстратлари бўлиб қандай бўлса, унинг ингибиторлари бўлиб ҳам шундай ҳисобланади. Ушбу препаратларнинг икки йўналтирилган ўзаро таъсири далолатлари мавжуддир. Кларитромицин (500 мг суткада икки марта) ва атазанавир (400 мг суткада бир марта)нинг бир вақтда қўлланилиши кларитромицин таъсирининг икки каррали ортишига ва атазанавир АУСнинг 28% га ортирилиши билан 14-ОН-кларитромициннинг таъсирини 70 %га камайтирилишига олиб келиши мумкин. Кларитромициннинг кенг даволаш оралиғи шарофати билан буйраклар фаолияти меъёрда бўлган пациентларда унинг дозасини пасайтириш талаб этилмайди. Ўртача даража оғирликдаги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда (КК 30-60 мл/мин) кларитромицин дозаси 50% га камайтирилган бўлиши керак. КК 30 мл/мин.дан паст бўлган пациентларда кларитромицин дозасини, бунинг учун кларитромициннинг мувофиқ дори шаклини қўллаб, 75% га пасайтириш керак. Суткада 1000 мг.дан ортик дозаларда бўлган кларитромицинни протеаза ингибиторлари билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас.

СККБ (суст кальций каналлари блокаторлари)

Кларитромицин ва СҮРЗА4 изоферментини метаболизация қилувчи СККБ ларнинг (масалан, верапамил, амлодипин, дилтиазем) бир вақтда қўлланилишида эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки артериал гипотензиянинг ҳосил бўлиш таҳликаси мавжуддир.

Бир вақтда қўллашда кларитромицин ва СККБ нинг плазма концентрациялари ортиши мумкин. Кларитромицин ва верапамилнинг бир вақтда қабул қилинишида артериал гипотензия, брадиаритмия ва лактоацидозинг эҳтимоли бор.

Итраконазол

Кларитромицин ва итраконазол СYP3A изоферментининг субстратлари ва ингибиторлари бўлиб ҳисобланади, бу препаратларнинг икки йўналтирилган ўзаро таъсирини белгилаб беради. Кларитромицин қон плазмасида итраконазол концентрациясини ортириши мумкин, шу вақтнинг ўзида итраконазол ҳам кларитромициннинг плазма концентрациясини ошириши мумкин. Итраконазол ва кларитромицинни бир вақтда қабул қилаётган пациентларни ушбу препаратларнинг фармакологик самараларини кучайтириш ва давомийлигини ошириш симптомлари мавжудлигига синчков текшириш керак.

Саквинавир

Кларитромицин ва саквинавир СYP3A изоферментининг субстратлари ва ингибиторлари бўлиб ҳисобланади, бу препаратларнинг икки йўналтирилган ўзаро таъсирини белгилаб беради. Кларитромициннинг (500 мг суткада икки марта) ва саквинавирнинг (юмшоқ желатин капсулаларда, 1200 мг суткада уч марта) 12 та соғлом қўнғиллиларда бир вақтда қўлланилиши алоҳида саквинавирни қабул қилиш билан таққсолаш бўйича қон плазмасида саквинавирнинг AUC ва C_{max} ни мувофиқ тарзда 177% ва 187% га ортишини чақирди. Кларитромициннинг AUC ва C_{max} қийматлари бир кларитромицин билан даволашга қараганда тахминан 40% га юқорироқ бўлган. Юқорида кўрсатилган дозаларда/таркибларда чекланган вақт давомида ушбу икки препаратларнинг бир вақтда қўлланилишида дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Юмшоқ желатин капсулаларда саквинавирни қўллаш билан дори ўзаро таъсири тадқиқотларининг натижалари қаттиқ желатинли капсулаларда саквинавирнинг қўлланилишида кузатиловчи самараларга мувофиқ келиши мумкин эмас. Алоҳида саквинавир билан даволашда дори ўзаро таъсирининг тадқиқотлари натижалари ритонавир + саквинавир мажмуаси билан даволашда кузатиловчи самараларга мувофиқ келмаслиги мумкин. Саквинавирнинг ритонавир билан бир вақтда қабул қилинишида ритонавирнинг кларитромицинга потенциал таъсирини инобатга олиш керак.

Махсус кўрсатмалар

Антибиотикларнинг узок муддатли қабул қилиниши сезгир бўлмаган бактериялар ва замбуруғларнинг юқори миқдори билан колонияларнинг ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин. Суперинфекцияда мувофиқ даволашни тайинлаш зарур.

Ҳомиладор аёлларга кларитромициннинг тайинланиши хавф ва фойда нисбатнинг, айниқса ҳомиладорликнинг биринчи уч ойи давомида синчков баҳоланишида ўтказилиши керак.

Кларитромицинни қўллашда жигар функциясининг бузилиши ҳақида хабар берилган (қон плазмасида "жигар" ферментларининг фаоллигини ортиши, сариққасал ёки усиз гепатоцеллюляр ва/ёки холестатик гепатит). Жигар функциясининг бузилиши оғир бўлиши мумкин, бироқ одатда қайтариловчан ҳисобланади. Ўлим оқибатларига эга бўлган жигар етишмовчилиги, асосан жиддий ҳамкор касалликларнинг мавжудлиги ва/ёки бошқа дори воситаларининг бир вақтда қўлланилиши билан боғлиқ бўлган ҳолатлар мавжуддир. Анорексия, сариққасал, сийдикнинг тўқариши, қичишиш, бармоқ билан текширишда қориннинг оғриқлиги каби гепатитнинг белгилари ва симптомлари пайдо бўлишида кларитромицин билан даволашни дарҳол тўхтатиш зарур.

Жигарнинг сурункали касалликлари мавжуд бўлганида қон зардобининг "жигар" ферментларини фаоллигини мунтазам назоратини ўтказиш зарурдир.

Деярли барча антибактериал воситалар, жумладан кларитромицин билан даволашда, сохта мембраноз колитнинг ҳолатлари таърифланган, унинг оғирлиги енгил даражадан ҳаётга таҳдид солувчи даражагача ўзгариши мумкин. Деярли барча антибактериал препаратлар, жумладан кларитромицин билан даволашда, *Clostridium difficile*-уюшган диареянинг

ҳолатлари таърифланган, унинг оғирлиги енгил диареядан ҳаётга таҳдид солувчи колитгача ўзгариши мумкин. Антибактериал препаратлар ичакнинг меъёрадаги микрофлорасини ўзгартириши мумкин, бу *Clostridium difficile* ўсишига олиб келиши мумкин. *Clostridium difficile* томонидан чақирилган сохта мембраноз колитни антибактериал воситаларни қўллашда диарея ривожланган барча пациентларда гумон қилиш зарур. Антибиотикотерапия курси ўтказилишидан кейин пациент устидан синчков тиббий кузатув зарур. Антибиотикларни қабул қилишдан кейин 2 ой ўтиб сохта мембраноз колитнинг ривожланиш ҳолатлари таърифланган.

Макролидлар, жумладан кларитромицин билан даволашда юрак аритмиясини ва "пируэт" туридаги қоринчали тахикардия ривожланишининг таҳликасини ошириб, юрак реполяризацияси ва QT оралиғининг узайиши кузатилган ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг). Қуйидаги ҳолатлар қоринчали аритмиянинг (шу жумладан, "пируэт" туридаги қоринчали тахикардия) ривожланиш таҳликасини ортишига олиб келиши мумкинлиги сабабли, у ҳолда:

- кларитромицин пациентларнинг қуйидаги тоифаларида қўлланилиши керак эмас:
 - гипокалиемияси бўлган пациентларда ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг);
 - гипомагниемияси бўлган пациентларда ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг);
 - кларитромициннинг астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид ва терфенадин билан бир вақтда қўлланилиши мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг);
 - QT оралиғининг туғма ёки орттирилган рўйхатга олинган узайиши ёки анамнезда қоринчали аритмиянинг мавжудлиги бўлган пациентларда ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг);
- кларитромицин пациентларнинг қуйидаги тоифасида эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак:
 - ЮИК, оғир юрак етишмовчилиги, ўтказувчанлик бузилиши ёки аҳамиятли брадикардияси бўлган пациентларда;
 - QT оралиғининг узайиши билан боғлиқ бўлган бошқа дори препаратларини бир вақтда қабул қилаётган пациентларда ("Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Макролидларни қўллашда ножўя юрак-қон томир оқибатларининг таҳликасини ўрганиш бўйича эпидемиологик тадқиқотлар давомида бир хил бўлмаган натижалар олинган. Баъзи кузатув тадқиқотларида макролидларни, жумладан кларитромицинни қўллаш билан боғлиқ бўлган аритмия, миокард инфаркти ва юрак-қон томир касалликларидан ўлимнинг ривожланишини камёб қисқа муддатли таҳликаси аниқланган. Кларитромицинни тайинлашда ушбу таҳлика билан препаратнинг қабул қилишидан тахмин қилинувчи фойданинг нисбатланишини ўтказиш керак.

Кларитромицин ва макролидлар гуруҳининг бошқа антибиотикларига, ҳамда линкомицинга ва клиндамицинга кесишувчан резистентликнинг ривожланиш эҳтимоли бор.

Макролидларга нисбатан *Streptococcus pneumoniae*нинг ўсиб бораётган резистентлигини ҳисобга олган ҳолда, шифохонадан ташқари пневмонияси бўлган пациентларга кларитромицинни тайинлашда сезувчанликка синамани ўтказиш муҳимдир. Шифохона пневмониясида кларитромицинни мувофиқ антибиотиклар билан мажмуада қўллаш керак. Енгил ва ўртача даража оғирлигида тери ва юмшоқ тўқималарнинг инфекциялари кўпинча *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pyogenes* билан чақирилган. Бунда, иккала қўзғатувчилик макролидларга нисбатан турғун бўлиши мумкин. Шунинг учун, сезувчанликка синамани ўтказиш муҳимдир.

Макролидларни *Corynebacterium minutissimum* билан чақирилган инфекцияларда, тери касалликларида (сохталаштирилган ҳуснбузарлар ва сарамас), ҳамда пенициллин қўллаш

мумкин бўлмаган ҳолатларда ҳам қўллаш мумкин.

Анафилактик реакция, жиддий тери ножўя реакциялар (масалан, ўткир генерализацияланган экзантематоз пустулез), Стивенс-Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз ва эозинофилия ва тизимли симптоматикали дори тошмаси (DRESS-синдром) каби юқори сезувчанликнинг ўткир реакцияларининг пайдо бўлиш ҳолатларида кларитромицинни қабул қилинишни дарҳол тўхтатиш ва мувофиқ даволашни бошлаш зарур.

Варфарин ёки бошқа билвосита антикоагулянтлар билан бир вақтда қўллаш ҳолатида ХМН ва протромбин вақтни назорат қилиш зарур ("Дори препаратларининг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Кларитромициннинг дабигатран, ривароксабан ва аликсабан каби бевосита таъсир этувчи перорал антикоагулянтларнинг, жумладан қон кетиш ривожланишининг юқори таҳликали бўлган пациентларда бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак ("Эҳтиёткорлик билан" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Ёрдамчи моддалар ҳақида махсус маълумот

Лактоза

Галактозани камдан-кам учрайдиган ирсий кўтараолмаслиги, лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоз мальабсорбция бўлган пациентларга ушбу препаратни қўллаш мумкин эмас.

Натрий

Фромилид® уно препаратининг 1 плёнка қобик билан қопланган таблтекаси 12,8 мг натрий (1 ммольдан кам натрий (23 мг)), яъни, деярли натрий сақламайди.

Фромилид® уно препаратининг 1 плёнка қобик билан қопланган 2 таблеткаси 25,7 мг натрий сақлайди, бу ЖССТ томонидан тавсия этилган катталар учун максимал суткалик дозанинг (2 г натрий) 1,282% га эквивалентдир. Буни натрийнинг чекланган келиши билан парҳезда бўлган пациентлар эътиборга олиши зарур.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Ҳомиладорликда кларитромицинни қўллаш хавфсизлиги ўрнатилмаган.

Хайвонларда ўтказилган тадқиқотларда олинган турлича натижаларга асосланган ҳолда, ҳамда одамларда қўллаш тажрибасига таянган ҳолда, эмбриофетал ривожланишга ножўя таъсир эҳтимолини истисно қилиш мумкин эмас. Ҳомиладорликнинг I- ва II-триместрларида кларитромициннинг таъсирини баҳоловчи баъзи кузатув тадқиқотлари кларитромицинни қўллаш ёки ҳомиладорликнинг шунга ўхшаш муддатларида бошқа антибиотикларнинг қўлланилиши мавжуд бўлмаслиги билан таққослаш бўйича ғайриэҳтиёткорлик абортнинг юқори таҳликали аниқланди. Макролидларни, жумладан кларитромицинни қўллашда ривожланишнинг жиддий туғма нуқсонларининг ривожланиш таҳликасини мавжуд бўлган эпидемиологик тадқиқотлари ҳомиладорлик вақтида қарама-қарши натижаларни намоён этиди.

Ҳомиладорликда (айниқса, I-триместрда) кларитромициннинг қўлланилиши фақат муқобил даволаш мавжуд бўлмаганида, она учун потенциал фойда ҳомила учун потенциал таҳликадан юқори келганида қўллаш эҳтимоли бор.

Эмизиш даври

Эмизикли бола онанинг тана оғирлигига тузатиш билан кларитромициннинг оналик дозасини тахминан 1,7 %ни олиши мумкинлиги аниқланган. Кўкрак билан эмизишда бўлган болалар учун кларитромициннинг қўлланилиш хавфсизлиги аниқланмаган. Кўкрак билан эмизиш даврида қабул қилиш зарурлигида эмизишни тўхтатиш зарур.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Кларитромициннинг транспорт воситаларини, механизмларни бошқариш қобилиятига таъсирга нисбатан маълумотлар мавжуд эмас.

Ушбу препаратни қўллашда юзага келиши мумкин бўлган бош айланиши, вертиго, онгнинг чалкашлиги ва дезориентацияни ҳисобга олган ҳолда транспорт воситаларини,

механизмларни бошқаришда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлар: кларитромициннинг катта дозасини ичга қабул қилиниши овқат ҳазм қилиш тизими томонидан бузилиш симптомларини чақариши мумкин.

Анамнезда биполяр бузилиши бўлган бир пациентда 8 г кларитромицинни қабул қилишдан кейин руҳий ҳолатнинг, параноидал ҳулқнинг ўзгариши, гипокалиемия ва гипоксемия тавсифланган.

Даволаш: дозани ошириб юборишда сўрилмаган препаратни меъда-ичак йўлидан олиб ташлаш (меъдани ювиш, фаоллаштирилган кўмирни қабул қилиш ва бошқалар) ва симптоматик даволашни ўтказиш керак. Гемодиализ ва перитонеал диализ қон зардобиди кларитромицин концентрациясига аҳамиятли таъсир кўрсатмайди, бу макролидлар гуруҳининг бошқа дори препаратларига ҳам хосдир.

Чиқарилиш шакли

5 ёки 7 таблеткадан ПВХ/ПВДХ фольгадан ва алюмин фольгадан блистерга жойлаштирилади.

1 блистердан (блистер 5 таблеткадан) ёки 1 ёки 2 блистер (блистер 7 таблеткадан) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан биргаликда картон пачкага жойлаштирилади.

Сақлаш шароитлари

25°Сдан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ҳимояланган жойда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:

Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» Ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100015, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99871 150 2828; +99871 150 2929

Факс: +99871 150 10 44