

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının
sədri E.M.Ağayev tərəfindən “20” oktyabr 2023-cü ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

FROMİLİD UNO uzunmüddətli təsir göstərən örtüklü tabletlər
FROMILID® UNO

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Clarithromycin

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 500 mq klaritromisin vardır.

Köməkçi maddələr: natrium alginat, natrium kalsium alginat, laktoza monohidrat, povidon, polisorbat 80, koloidal susuz silisium dioksid, maqnezium stearat, talk, hipromelloza, sarı dəmir oksidi boya maddəsi (E172), titan dioksid, propilenqlikol.

Təsviri

Qəhvəyəçalar sarı rəngdə, oval formalı, iki tərəfli qabarıq, bir tərəfinin üzərində “U” markalanması olan örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Makrolid antibiotik.

ATC kodu: J01FA09.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Təsir mexanizmi

Klaritromisin – makrolid, eritromisinin yarımsintetik törəməsidir. Ribosomal subvahid 50S P-lokus ilə birləşərək, mikrob hüceyrədə zülal sintezini inhibə edir, bu isə nəticədə onun normal funksiyasının ləğv edilməsinə gətirir. İnsan hüceyrəsinin ribosomları ilə makrolidlərin selektiv birləşməsi onların toksikliyinə zəif olmasına səbəb olur. Xloramfenikol, linkozamidlər və bəzi bakteriyalar P-lokus ilə birləşmə üçün rəqabət aparır və bu, antaqonist təsirə gətirib çıxarır.

Klaritromisindən əlavə onun 14-hidroksiklaritromisin metaboliti də antibakterial təsirə malik olub, klaritromisindən fərqli olaraq *Haemophilus influenzae* mikroorqanizminə münasibətdə 10 dəfə aktiv təsir göstərir.

Klaritromisin bakteriostatik təsir göstərir. Lakin onun təsiri makrolidin dozası, bakteriyanın miqdarı və mikroorqanizmin həyatı siklinin mərhələsindən asılıdır, lakin bəzi hallarda həmçinin bakterisid təsir də göstərə bilər, (əsasən *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* və *Moraxella catarrhalis* mikroorqanizmlərinə qarşı). Klinik tədqiqatlara əsasən makrolidlərin effektivliyinin ən yaxşı göstəricisi antibiotikin zərfdəki konsentrasiyası MİK üstün olduğu vaxtın hesablanmasıdır.

Antibakterial effektivliyi

Klaritromisin aerob, anaerob, fakültativ anaeroblar kimi qram-müsbət və qram-mənfi bakteriyalara və digər bakteriyalara (mikoplazma, ureaplazma, xlamidin, legionella) və atipik mikobakteriyalara qarşı bakteriostatik və bakterisid təsir göstərir.

Cədvəl 1: Klaritromisinə həssas bakteriyalar

Aeroblar, qram-müsbət bakteriyalar	Aeroblar, qram-mənfi bakteriyalar	Anaerob bakteriyalar
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Qram-müsbət bakteriyalar
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium spp.</i>
<i>Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	Qram-mənfi bakteriyalar
		<i>Bacteroides spp.</i>
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Digər mikroorqanizmlər		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	

Klaritromisinə qarşı bakteriyaların həssaslığı həll olunma üsuluna əsaslanmış standartlaşdırılmış prosedurlar vasitəsilə (NCCLS) müəyyən edilir. MİK ≤ 2 mq/ml təşkil etdikdə bakteriyalar klaritromisinə qarşı həssasdır, MİK ≥ 8 mq/ml olduqda – davamlıdır. Streptokoklar, o cümlədən pnevmokoklar üçün MİK həddi mailik üçün - $\leq 0,25$ mq/ml, MİK həddi müqavimət üçün - $\geq 1,0$ mq/ml təşkil edir. MİK ≤ 8 mq/ml təşkil etdikdə *Haemophilus influenzae* həssasdır, MİK ≥ 32 mq/ml olduqda isə - davamlıdır.

Farmakokinetikası

Uzunmüddətli təsir göstərən tabletlərdən klaritromisinin absorbsiyası ləngidilmişdir, lakin bərabər sutkalıq dozalarda dərhal azad olunan tabletlərdən absorbsiyaya ekvivalentdir. Maksimal konsentrasiyaya çatdığı vaxt artır. 500 mq gündəlik birdəfəlik doza qəbul etdikdə klaritromisin üçün 7,5 saat, onun 14-hidroksiklaritromisin metaboliti üçün – 7,7 saat təşkil edir. Tarazlıq konsentrasiyası 3-cü gün qeyd edilir. Ləng azad olunan tabletlərin biomənimsənilməsi acqarına qəbul etdikdə 30% aşağıdır, buna görə xəstələr preparatı yemək vaxtı qəbul etməlidirlər.

Klaritromisinin toxumalarda konsentrasiyası qandakinə nisbətən təxminən 10 dəfə yüksəkdir. Yüksək konsentrasiyalı ağ ciyərlərdə (8,8 mq/kq), badamcıqlarda (1,6 mq/kq), burnun selikli qişasında, dəridə, ağız suyunda, alveolyar hüceyrələrdə, bəlgəmdə və orta qulaqda aşkar olunmuşdur. Plazma zülalları ilə klaritromisinin birləşməsi cüzi və dənəndir.

Klaritromisin qaraciyərdə metabolizə olunur. Aşkar olunmuş 7 metabolitindən ən əhəmiyyətli 14-hidroksiklaritromisindir. 500 mq gündəlik birdəfəlik doza üçün yarımparçalanma dövrü klaritromisin üçün 5,5 saat, 14-hidroksiklaritromisin üçün – 9,3 saat təşkil edir. Klaritromisinin təxminən 40%-i sidiklə və 30%-i nəcisə xaric olunur.

Yaşın və xəstəliyin klaritromisinin farmakokinetikasına təsiri

Yaşlı xəstələr: Nəticələr göstərir ki, yaşlı xəstələr üçün böyrək funksiyasının nəzərə çarpan pozulması halları istisna olunmaqla dozaya düzəliş tələb olunmur.

Yanaşı patologiya ilə olan xəstələr: Klaritromisini 200 mq dozada qəbul etdikdən sonra maksimal konsentrasiya və AUC artır, sağlam könüllülərlə müqayisədə kəskin böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə isə klaritromisinin xaric olunmasının azalması müşahidə olunmuşdur. Nəticələr göstərir ki, böyrək funksiyasının ağır pozulması olan xəstələrə dozanın azaldılması tələb edilir. Uzunmüddətli təsir göstərən tabletlər kreatinin klirensi 0,5 ml/san (30

ml/dəq) aşağı olan xəstələrdə istifadə üçün yararsızdır. Belə xəstələr dozaya düzəliş etməklə dərhal azad olunan tabletləri qəbul etməlidir.

İstifadəsinə göstərişlər

- Yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyaları (məsələn, tonsillofaringit, kəskin sinusit);
- aşağı tənəffüs yollarının infeksiyaları (məsələn, kəskin bakterial bronxit, xroniki bronxitin şiddətlənməsi və xəstəxanadankənar pnevmoniya);
- dəri və dərialtı toxumaların infeksiyaları.

Fromilid uno böyüklərin və 12 yaşdan yuxarı uşaqların müalicəsi üçün nəzərdə tutulur.

Antibakterial preparatların lazımı istifadəsinin metodoloji prinsiplərinə xüsusilə diqqət etmək lazımdır.

Əks göstərişlər

- Təsiredici maddəyə və ya preparatın köməkçi komponentlərindən hər hansı birinə qarşı və ya digər makrolid antibiotiklərə qarşı yüksək həssaslıq;
- kreatinin klirensi 30ml/dəq. aşağı olan xəstələrdə istifadə, çünki preparatın bu forması dozanı 500 mq-dan aşağı azaltmaya imkan vermir.
Bu xəstələrdə preparatın digər dərman formaları istifadə olunmalıdır.
- Klaritromisin ilə birlikdə aşağıdakı preparatlardan hər hansı birinin istifadəsi: astemizol, sizaprid, domperidon, pimozid və ternefenadin (çünki bu QT intervalının uzanmasına və mədəcik taxikardiya, mədəciklərin fibrilliyası və “piruet” tipli mədəcik taxikardiya daxil olunmaqla ürək aritmiyalarının əmələ gəlməsinə gətirə bilər);
- klaritromisin QT intervalının uzanması (anadangəlmə və ya qazanılmış QT uzanması), mədəcik aritmiyaları, o cümlədən “piruet” tipli mədəcik taxikardiyası olan xəstələrə təyin edilməməlidir;
- klaritromisinlə birgə erqotamin və ya dihidroerqotaminin istifadəsi (çünki bu erqotoksikliyə gətirə bilər);
- klaritromisinin və tikaqrelolun və ya ranolazinin eyni zamanda istifadəsi əks göstərişdir;
- klaritromisin və lomitapidin eyni vaxtda istifadəsi əks göstərişdir;
- klaritromisinin və peroral qəbul üçün midazolam və triazolam kimi benzodiazepinlərin eyni zamanda qəbulu;
- rabdomiolizin əmələ gəlməsi riski ilə bağlı klaritromisini HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları (statinlər), lovastatin və simvastatin ilə birlikdə istifadə etmək olmaz. Klaritromisinlə müalicə zamanı bu vasitələrlə müalicə ləğv olunmalıdır;
- elektrolit pozğunluqları (hipokaliemiya və ya hipomagneziemiya) olan xəstələrə klaritromisin təyin olunmamalıdır (QT intervalının uzanması riski ilə bağlı);
- böyrək funksiyasının pozulması ilə yanaşı ağır qaraciyər çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrə klaritromisin təyin olunmamalıdır;
- klaritromisin ilə (CYP3A4-ün digər güclü inhibitorları ilə olduğu kimi) kolxisinin eyni zamanda qəbulu əks göstərişdir.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

H. pylori infeksiyasının müalicəsi üçün hər hansı mikrob əleyhinə terapiyanın, o cümlədən klaritromisinin istifadəsi mikrob rezistentliyinin inkişafına səbəb ola bilər.

Dəyər/risk nisbini ətraflı qiymətləndirilməsi olmadan hamiləliyin birinci trimestrində preparat istifadə olunmamalıdır.

Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə preparat ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Klaritromisin əsasən qaraciyərlə xaric olunur, buna görə qaraciyər funksiyasının pozulması, orta və ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə bu antibiotik ehtiyatla təyin olunmalıdır.

Klaritromisin qəbul edərkən, qaraciyər fermentlərinin artması və sarılıqla və ya sarılıqsız hepatosellulyar və/və ya xolestatik hepatit də daxil olmaqla qaraciyər funksiyasının pozulması barədə məlumat verilmişdir. Bu qaraciyər disfunksiyası ağır və adətən geridönən ola bilər.

Bəzi hallarda letal nəticəli qaraciyər çatışmazlığı barədə məlumat verilmişdir ki bu da, əsasən, ciddi əsas xəstəliklə və/və ya yanaşı medikamentoz müalicə ilə assosiasiya olunmuşdur. Anoreksiya, sarılıq, sidiyin tünd olması, qaşınma və ya qarın nahiyyəsində ağrı kimi hepatitin təzahürləri və simptomları əmələ gəldikdə klaritromisinin istifadəsi dərhal ləğv olunmalıdır.

Praktiki olaraq bütün antibiotiklərin, o cümlədən makrolidlərin istifadəsində yüngül ağırlıq dərəcədə letal nəticəli psevdomembranoz kolitə qədər *Clostridium difficile* (CDAD) ilə törədilmiş diareyanın əmələ gəlməsi barədə məlumat verilmişdir. Bundan əlavə ətraflı anamnez toplanmalıdır, çünki *Clostridium difficile* ilə törədilmiş diareyanın əmələ gəlməsi barədə antibakterial preparatların istifadəsindən 2 ay sonra məlumat verilmişdir. Mikrobioloji müayinənin keçirilməsi və adekvat müalicənin təyin olunması lazımdır. Peristaltikanı inhibə edən dərman vasitələrin istifadəsindən çəkinmək lazımdır.

Klaritromisin ilə kolxisinin birgə qəbulu zamanı xüsusilə yaşlı xəstələrdə, o cümlədən böyrək çatışmazlığı fonunda kolxisin toksikliyin əmələ gəlməsi barədə məlumat verilmişdir (o cümlədən fatal nəticə ilə). Klaritromisin ilə kolxisinin eyni zamanda qəbulu əks göstərişdir.

İnyeksiya üçün alprozolam və midazolam kimi CYP3A4 metabolizə olunan triazolbenzodiazepinlər ilə klaritromisini birgə istifadə etdikdə ehtiyatlılıq tələb edilir. Klaritromisin ilə birlikdə venadaxili midazolamı istifadə etdikdə dozaya vaxtında düzəliş etmək üçün xəstənin ətraflı monitorinqi keçirilməlidir.

Klaritromisin ilə birlikdə digər ototoksik preparatları, xüsusilə aminoqlikozidləri ehtiyatla təyin etmək tövsiyə edilir. Müalicə zamanı və müalicədən sonra vestibulyar və eşitmə funksiyaların monitorinqi keçirilməlidir.

Ürək-damar hadisələri

Klaritromisin də daxil olmaqla, makrolidlər qəbul edən xəstələrdə ürək aritmiyası və *torsades de pointes* inkişafı riski yaradan ürəyin repolyarizasiyasına təsiri əks etdirən QT intervalının uzanması müşahidə edilmişdir. QT intervalının uzanması və mədəcik aritmiyaları riskinin artması səbəbindən (*torsade de pointes* daxil olmaqla) klaritromisinin istifadəsi əks göstərişdir: astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid və terfenadindən hər hansı birini qəbul edən xəstələrdə; hipokaliemiyası olan xəstələrdə; və anamnezində QT uzanması və ya mədəcik ürək aritmiyası olan xəstələrdə

Bundan əlavə, klaritromisin aşağıdakı hallarda ehtiyatla istifadə edilməlidir:

- Ürəyin işemik xəstəliyi, ağır ürək çatışmazlığı, impuls keçiriciliyinin pozulması və klinik əhəmiyyətli bradikardiyası olan xəstələr.
- Eyni zamanda əks göstərişlərdən başqa digər QT intervalının uzanması effektinə gətirən vasitələr qəbul edən xəstələr.

Makrolidlərin ürək-damar sistemi ilə əlaqəli mənfi nəticələrinin riskini araşdıran epidemioloji tədqiqatlar dəyişkən nəticələr göstərmişdir. Bəzi müşahidə tədqiqatları klaritromisin də daxil olmaqla makrolidlərlə əlaqəli nadir qısamüddətli aritmiya, miokard infarktı və ürək-damar ölüm riskini müəyyən etmişdir. Bu nəticələri nəzərə alaraq klaritromisin təyin edilərkən müalicənin faydaları ölçülməlidir.

Pnevmoniya

Makrolidlərə qarşı *Streptococcus pneumonia* rezistentliyinin mümkünlüyünü nəzərə alaraq qeyri-hospital pnevmoniyanın müalicəsi üçün klaritromisini təyin etdikdə həssaslığa dair testin keçirilməsi önəmlidir. Hospital pnevmoniya zamanı klaritromisin digər müvafiq antibiotiklərlə kombinasiyada istifadə olunmalıdır.

Dəri və yumşaq toxumalarının yüngül və orta ağırlıq dərəcəli infeksiyaları

Bu infeksiyalar ən çox *Staphylococcus aureus* və *Streptococcus pyogenes* mikroorqanizmləri ilə törədilmişdir, hansılardan hər biri makrolidlərə qarşı rezistent ola bilər. Buna görə həssaslığa dair testin keçirilməsi önəmlidir. Beta-laktam antibiotiklərin istifadəsi mümkün olmayan hallarda (məsələn, allergiya) birinci seçim preparatları kimi digər antibiotiklər

istifadə edilə bilər, məsələn, klindamisin. Hal-hazırda makrolidlər dəri və yumşaq toxumalarının yalnız bəzi infeksiyalarının müalicəsində rol oynayır, məsələn: *Corynebacterium minutissimum* tətəfindən törədilmiş infeksiyalar (eritrazma), *acne vulgaris*, qızıl yel iltihabı və penisillərlə müalicə mümkün olmadıqda.

Anafilaksiya, ağır dəri əlavə təsirləri (ADƏT) (məsələn, kəskin ümumiləşdirilmiş ekzantematoz pustulyoz (KÜEP), Stivens-Conson sindromu, toksiki epidermal nekroliz və eozinofiliya və sistem simptomları olan dərman səpgiləri (ESSDS)) kimi ağır kəskin hiperhəssaslıq reaksiyaları əmələ gəldikdə klaritromisinlə müalicə dərhal ləğv edilib, müvafiq müalicə başlanmalıdır. CYP3A4 sitoxrom fermentinin induktorları ilə birgə klaritromisin ehtiyatla təyin olunmalıdır.

HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları

Klaritromisin ilə lovastatin və ya simvastatinin kombinasiya olunmuş istifadəsi əks göstərişdir. Digər statinlərlə klaritromisini təyin etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır. Bu dərman preparatlarını eyni zamanda istifadə etdikdə xəstələrdə rəbdomiolizin əmələ gəlməsi barədə məlumat verilmişdir. Miopatiyanın əlamətlərinə və simptomlarına dair xəstələri müşahidə etmək lazımdır.

Eyni zamanda istifadə edildiyi hallarda atorvastatinin və ya rozuvastatinin dozasını maksimal dərəcədə azaltmaq lazımdır. Statinin dozasına düzəlişə və ya CYP3A4 metabolizmindən asılı olmayan statinin (məsələn, fluvastatin və ya pravastatin) istifadəsinə dair müvafiq qərar qəbul olunmalıdır.

Peroral hipoxlikemik vasitələr/İnsulin

Peroral hipoxlikemik vasitələrin və/və ya insulinin və klaritromisinin kombinasiya olunmuş istifadəsi nəzərə çarpan hipoxlikemiyaya gətirə bilər. Qlükoza səviyyəsinin ətraflı monitorinqi tövsiyə edilir.

Peroral antikoagulyantlar

Klaritromisin ilə birlikdə varfarini istifadə etdikdə ciddi qanaxmaların əmələ gəlməsi riski, BNN (beynəlxalq normalizə olunmuş nisbət) göstəricisinin və protrombin müddətinin xeyli yüksəlməsi mövcuddur. Xəstələrdə klaritromisini və peroral antikoagulyantları eyni zamanda istifadə etdikdə BNN göstəricisini və protrombin müddətini tez-tez yoxlamaq lazımdır. Klaritromisinin dabiqatran, rivaroksaban və apiksaban kimi birbaşa təsir göstərən oral antikoagulyantlarla, xüsusən də qanaxma riski yüksək olan xəstələrdə eyni vaxtda tətbiqi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Antibiotiklərin uzunmüddətli və ya təkrar istifadəsi qeyri-həssas bakteriya və göbələklərin həddindən artıq inkişafına gətirə bilər. Superinfeksiya əmələ gəldikdə klaritromisinin qəbulunu ləğv edib, müvafiq müalicəyə başlamaq lazımdır.

Klaritromisin və digər makrolidlər arasında, həmçinin linkomisin və klindamisin arasında mümkün çarpaz rezistentliyi nəzərə almaq lazımdır.

Bəzi köməkçi komponentlər barədə əlavə məlumat

Fromilidin tərkibində laktoza yoxdur. Qalaktozaya qarşı irsi dözümsüzlüyü, laktaza çatışmazlığı və qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası sindromu olan xəstələrə Fromilid uno preparatının istifadəsi məsləhət görülmür.

Fromilid uno preparatının hər tabletində 12,85 mq natrium vardır. Nəzarətli natrium pəhrizində olan xəstələr nəzərə almalıdır ki, preparatı 1 tabletdən çox istifadə etdikdə natriumun miqdarı 23 mq qədər (1 mmol) artır.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Qarşılıqlı təsirin ağır fəsadlarının əmələ gəlməsi ehtimalının olmasına görə aşağıdakı preparatların istifadəsi qadağandır

Astemizol, sizaprid, domperidon, pimozid, terfenadin:

Qan zərdabında sizaprid səviyyəsinin yüksəlməsi klaritromisin ilə birlikdə istifadə zamanı müşahidə olunmuşdur, bu da ki QT intervalın uzanmasına və aritmiyaların, o cümlədən mədəcik taxikardiyası, mədəciklərin fibrilliyası və “piruet” tipli mədəcik taxikardiyasının

əmələ gəlməsinə gətirə bilər. Bu effektlər klaritromisin ilə birlikdə pimozidin istifadəsində də qeyd olunmuşdur.

Qeyd olunmuşdur ki, makrolidlər terfenadinin metabolizmini dəyişdirərək qan zərdabında onun səviyyəsini artırır, bu isə həmçinin QT intervalın uzanmasına və aritmiyaların, o cümlədən mədəcik taxikardiyası, mədəciklərin fibrillyasiyası və “piruet” tipli mədəcik taxikardiyasının əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər. 14 sağlam könüllü üzərində keçirilmiş 1 tədqiqatda klaritromisin ilə birlikdə terfenadinin istifadəsi terfenadinin qan zərdabındakı turşu metabolitinin səviyyəsinin 2-3 dəfə yüksəlməsini və QT intervalının uzanmasını göstərmişdir, lakin bu klinik əhəmiyyətli olmayıb. Buna bənzər effektlər digər makrolidlərin və astemizolun eyni zamanda istifadəsində də qeyd olunmuşdur.

Erqotamin/dihidroerqotamin

Klaritromisin ilə erqotamin/dihidroerqotaminin eyni zamanda istifadəsi kəskin erqotizmin əlamətləri ilə assosiasiya etmişdir ki, bu da mərkəzi sinir sistemi daxil olmaqla, digər toxumalarda və ətraflarda işemiya və vazospazm ilə xarakterizə olunmuşdur. Klaritromisin ilə birlikdə bu dərman vasitələrinin istifadəsi əks göstərişdir.

Peroral Midazolam

Midazolam klaritromisin tabletləri (gündə iki dəfə 500 mq) ilə birlikdə qəbul edildikdə, midazolamın peroral qəbulundan sonra midazolamın AUC 7 dəfə artmışdır. Peroral midazolam və klaritromisinin eyni vaxtda qəbulu əks göstərişdir.

HMQ-KoA-reduktaza (statinlər)

Lovastatinin və simvastatinin CYP3A4 sistemi ilə metabolizmi nəticəsində klaritromisin ilə birlikdə bu statinlərin istifadəsi əks göstərişdir, çünki bu statinlərin qan plazmasındakı konsentrasiyalarının yüksəlməsinə gətirir, rabdomioliz daxil olunmaqla miopatiyanın əmələ gəlməsi riskini artırır. Əgər klaritromisinlə müalicəyə ehtiyac olarsa, lovastatin və simvastatin ilə müalicə dayandırılmalıdır. Klaritromisinlə müalicə zamanı statinlərin ləğv edilməsi mümkün olmayan hallarda bu preparatların minimal dozalanmaları təyin olunmalıdır. CYP3A sistemi ilə metabolizmi bağlı olmayan statinlərin təyinatı müzakirə oluna bilər. Miopatiyanın təzahürlərinə və simptomlarına dair xəstələri müşahidə etmək lazımdır.

Klaritromisinin farmakokinetikasına digər dərman vasitələrinin təsiri

CYP3A induktorları olan dərman vasitələri (məsələn, rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, daziotu preparatları) klaritromisinin metabolizmini gücləndirə bilər. Bu klaritromisinin submüalicəvi səviyyələrinə və onun effektivliyinin azalmasına gətirə bilər. Bundan əlavə CYP3A induktorunun plazma səviyyələrinin monitorinqi tələb edilə bilər, hansılar klaritromisinlə CYP3A inhibə olunması nəticəsində yüksək ola bilər (həmçinin CYP3A4 müvafiq induktorunun tibbi istifadəsi üzrə təlimata bax). Klaritromisin ilə rifabutinin eyni zamanda istifadəsi uveitin əmələ gəlməsi riskinin yanaşı yüksəlməsi ilə qan zərdabında rifabutinin səviyyəsinin yüksəlməsinə və klaritromisinin səviyyəsinin azalmasına gətirmişdir.

Lomitapid

Klaritromisinin lomitapidlə eyni vaxtda istifadəsi transaminazaların əhəmiyyətli dərəcədə artması potensialına görə əks göstərişdir.

Aşağıdakı dərman vasitələrinin klaritromisinin qandakı konsentrasiyasına təsiri məlumdur və ya ehtimal edilir, buna görə dozaya düzəliş və ya alternativ müalicənin istifadəsi tələb edilə bilər.

Efavirens, nevirapin, rifampisin, rifabutin və rifapentin

Efavirens, nevirapin, rifampisin, rifabutin və rifapentin kimi P₄₅₀ sitoxrom fermentlərinin güclü induktorları klaritromisinin metabolizmini sürətləndirməklə onun qan plazmadakı konsentrasiyasını azaldır, lakin 14-OH-klaritromisinin – mikrobioloji aktiv metabolitin konsentrasiyasını artırır. Nəzərə alaraq ki klaritromisinin və 14-OH-klaritromisinin müxtəlif bakteriyalara qarşı mikrobioloji aktivliyi fərqlidir, gözlənilən müalicəvi effekt klaritromisin ilə birlikdə P₄₅₀ sitoxrom fermentlərinin induktorlarının istifadə olunmasına görə əldə edilməyəcək.

Flukonazol

21 sağlam könüllüdə gündə 200 mq flukonazol ilə birlikdə gündə 2 dəfə 500 mq klaritromisinin istifadəsi klaritromisinin orta minimal tarazlı konsentrasiyasının (C_{min}) və əyri xətt altında sahənin (AUC) müvafiq olaraq 33% və 18% artırılmasına gətirmişdir. Aktiv metabolit- 14-OH-klaritromisinin tarazlı konsentrasiyaları flukonazol ilə birgə istifadə zamanı dəyişilməmişdir. Klaritromisinin dozasına düzəliş tələb olunmur.

Ritonavir

Farmakokinetikanın tədqiqatları göstərdi ki, 200 mq ritonavir ilə 500 mq klaritromisinin hər 12 saatdan bir eyni zamanda istifadəsi klaritromisinin metabolizminin nəzərə çarpan inhibə olunmasına gətirmişdir. Klaritromisinin C_{max} – 31%, C_{min} – 182% və AUC – 77% yüksəlmişdir. 14-OH-klaritromisinin əmələ gəlməsinin tam inhibə olunması qeyd olunmuşdur. Böyük müalicəvi spektrinə görə normal böyrək funksiyası olan xəstələrdə klaritromisinin dozasının azaldılması tələb olunmur. Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr üçün dozaya düzəliş lazım gəlir: CL_{CR} 30-60 ml/dəq. olduqda klaritromisinin dozasını 50% azaltmaq lazımdır; $CL_{CR} < 30$ ml/dəq. olduqda – klaritromisinin dozasını 75% azaltmaq lazımdır. Klaritromisinin gündə 1q təşkil edən yüksək dozalarını ritonavir ilə birlikdə istifadə etmək olmaz. Böyrək funksiyasının pozulması olan xəstələrdə ritonaviri atanazavir və sakvinavir daxil olunmaqla İİV-proteazanın digər inhibitorları ilə birgə farmakokinetik gücləndirici kimi istifadə etdikdə dozaya eyni düzəliş etmək lazımdır.

Klaritromisinin digər dərman vasitələrin farmakokinetikasına təsiri

CYP3A əsasında qarşılıqlı təsirlər

CYP3A fermentinin məlum inhibitoru olan klaritromisinin və əsasən CYP3A ilə metabolizə olunan preparatın eyni zamanda istifadəsi sonuncunun qan plazmasındakı konsentrasiyasının yüksəlməsinə gətirə bilər, bu da öz növbəsində müalicəvi effekti və əlavə reaksiyaların əmələ gəlməsinin riskini gücləndirə və ya uzada bilər.

Klaritromisinin istifadəsi QT intervalının uzanması və ürək aritmiyaları, o cümlədən mədəcik taxikardiyası, mədəcik fibrillyasiyası və “piruet” tipli mədəcik taxikardiyası riski səbəbindən astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid və terfenadin CYP3A substratlarını qəbul edən xəstələrdə əks göstərişdir.

Klaritromisinin istifadəsi ergot alkaloidləri, peroral midazolam, əsasən CYP3A4 (məsələn, lovastatin və simvastatin) ilə metabolizə olunan HMG CoA reduktaza inhibitorları, kolxisin, tikaqrelor və ranolazin ilə də əks göstərişdir.

Klaritromisin CYP3A fermentinin substratı olduğu bilinən digər dərmanlarla eyni vaxtda tətbiq edildikdə, xüsusən də CYP3A substratının təhlükəsizlik sərhədi dardırsa (məsələn, karbamazepin) və/və ya substrat bu ferment tərəfindən geniş şəkildə metabolizə edildikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır. Doza düzəlişləri nəzərdən keçirilə bilər və mümkün olduqda, eyni vaxtda klaritromisin qəbul edən xəstələrdə əsasən CYP3A ilə metabolizə olunan dərmanların zərdab konsentrasiyası diqqətlə izlənilməlidir. Eyni CYP3A izofermenti ilə metabolizə olunduğu bilinən və ya şübhəli dərmanlar və ya dərman siniflərinə (lakin bu siyahı əhatəli deyil) alprazolam, karbamazepin, silostazol, siklosporin, dizopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (venadaxili), omeprazol, peroral antikoagulyantlar (məsələn, varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipik antipsixotiklər (məsələn, ketiapiin), xinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam və vinblastin daxildir.

Qarşılıqlı təsirin bu mexanizmi P_{450} sitoxrom sisteminin digər izofermenti ilə metabolizə olunan fenitoini, teofillini və valproatı istifadə etdikdə qeyd olunmuşdur.

Birbaşa təsirli peroral antikoagulyantlar (BTPA)

Dabiqatran BTPA P-gp axış daşıyıcısı üçün substratdır. Rivaroksaban və apiksaban CYP3A4 vasitəsilə metabolizə olunur və eyni zamanda P-gp substratlarıdır. Klaritromisinin bu dərmanlarla eyni vaxtda qəbulu zamanı, xüsusən də qanaxma riski yüksək olan xəstələrdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Antiaritmik vasitələr

Klaritromisin ilə xinidini və ya dizopiramidi birlikdə istifadə zamanı yaranmış “piruet” tipli mədəcik taxikardiyasının əmələ gəlməsi barədə postmarketing məlumatlar mövcuddur. QT intervalının uzanmasının vaxtında aşkar olunması üçün EKG-monitorinqin keçirilməsi tövsiyə edilir. Klaritromisinlə müalicə zamanı bu preparatların plazma konsentrasiyalarının səviyyəsinə nəzarət etmək lazımdır.

Klaritromisin ilə birlikdə dizopiramidi qəbul etdikdə hipoqlikemiya halları barədə postmarketing məlumatlar həmçinin mövcuddur. Buna görə klaritromisin ilə birlikdə dizopiramidi qəbul etdiyi dövr ərzində qlükozanın səviyyəsinin monitorinqi lazımdır.

Peroral hipoqlikemik vasitələr/İnsulin

Nateqlinid və repaqlinid kimi bəzi hipoqlikemik vasitələrin istifadəsi klaritromisinlə CYP3A inhibə olunması nəticəsində hipoqlikemiya gətirə bilər. Qlükoza səviyyəsinin ətraflı monitorinqi tövsiyə edilir.

Omeprazol

Omeprazol ilə (gündə 40 mq) kombinasiya şəklində klaritromisinin (hər 8 saatdan bir 500 mq) istifadəsi sağlam könüllülərdə omeprazolun tarazlıq konsentrasiyalarının yüksəlməsinə gətirmişdir (C_{max} , AUC_{0-24} , və $T_{1/2}$ müvafiq olaraq 30%, 89% və 34% artırılır). Omeprazol ayrılıqda istifadə edildikdə mədə şirəsinin pH-nın orta qiyməti 24 saat ərzində ölçüldükdə 5,2, klaritromisin ilə birlikdə istifadə etdikdə – 5,7 təşkil etmişdir.

Sildenafil, tadalafil və vardenafil

Fosfodiesterazanın bu inhibitorlarından hər biri CYP3A iştiraki ilə metabolizə olunur (heç olmazsa qismən) və bu preparatlar eyni zamanda istifadə edilən klaritromisinlə inhibə oluna bilər.

Klaritromisin ilə sildenafil, tadalafil və vardenafilin eyni zamanda istifadəsi fosfodiesterazaya qarşı inhibəedici təsirin artmasına gətirə bilər. Bu preparatları klaritromisinlə birlikdə istifadə etdikdə onların dozasının azaldılması barədə məsələ müzakirə olunmalıdır.

Teofillin, karbamazepin

Klinik tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, teofillinin və ya karbamazepinin klaritromisin ilə birlikdə istifadəsi zamanı onların qan plazmasındakı konsentrasiyalarının cüzi, lakin statistik əhəmiyyətli artması mövcuddur ($p \leq 0,05$). Dozanın azaldılması tələb oluna bilər.

Tolterodin

Tolterodin əsasən P₄₅₀ sitoxromun 2D6-izofermenti ilə (CYP2D6) metabolizə olunur. CYP2D6 olmayan xəstələrdə metabolizm CYP3A vasitəsilə baş verir. Bu populyasiyada CYP3A inhibə olunması tolterodinin plazma konsentrasiyalarının xeyli artmasına gətirir. Bu xəstələrdə klaritromisin kimi CYP3A inhibitorları ilə birlikdə istifadə zamanı tolterodinin dozasının azaldılmasına ehtiyac ola bilər.

Triazolbenzodiazepinlər (məsələn, alprazolam, midazolam, triazolam)

Midazolamı klaritromisin tabletləri ilə (gündə iki dəfə 500mq) birlikdə istifadə etdikdə midazolamın AUC venadaxili yeridilmə zamanı 2,7 dəfə və peroral qəbulu zamanı 7 dəfə artırılmışdır. Peroral midazolamın və klaritromisinin eyni zamanda qəbulundan çəkinmək lazımdır. Klaritromisin ilə birlikdə midazolamı venadaxili yeritdikdə dozaya düzəlişi vaxtında etmək üçün xəstənin klinik vəziyyətinin ətraflı monitorinqi aparılmalıdır.

CYP3A ilə metabolizə olunan digər benzodiazepinləri, o cümlədən triazolamı və alprozolamı istifadə etdikdə eyni ehtiyat tədbirləri görülməlidir. Xaric olunması CYP3A asılı olmayan benzodiazepinlər üçün (temazepam, nitrazepam, lorazepam) klaritromisin ilə önəmli qarşılıqlı təsirin yaranması klinik nöqteyi nəzərdən çox az mümkündür.

Postmarketing təcrübə dövründə klaritromisinin və triazolamın eyni zamanda istifadəsindən sonra mərkəzi sinir sisteminə təsiri (məsələn, yuxuya meyillilik, şüurun qarışması) və dərmanlarla bağlı qarşılıqlı təsirlər qeydə alınmışdır. Klaritromisinin və triazolamın eyni zamanda istifadəsindən çəkinmək lazımdır.

Qarşılıqlı təsirin digər formaları

Aminoqlikozidlər

Klaritromisini digər ototoksik preparatlarla, xüsusən aminoqlikozidlərlə birlikdə təyin etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Kolxisin

Kolxisin CYP3A və P-qlikoproteinin (P-gp) substratıdır. Məlumdur ki, klaritromisin və digər makrolidlər CYP3A və P-gp inhibə etməyə qabildir. Klaritromisinin və kolxisinin eyni zamanda istifadəsində Pgp və/və ya CYP3A klaritromisinlə inhibə olunması kolxisinin ekspozisiyasının yüksəlməsinə gətirə bilər. Klaritromisinin və kolxisinin eyni zamanda istifadəsi əks göstərişdir.

Diqoksin

Diqoksin P-qlikoproteinin substratıdır. Məlumdur ki, klaritromisin P-gp inhibə etməyə qabildir. Klaritromisin və diqoksin eyni zamanda istifadə edildikdə klaritromisinlə P-gp inhibə olunması diqoksinin təsirinin artırılmasına gətirə bilər.

Postmarketing müşahidələr zamanı klaritromisinlə yanaşı müalicə almış xəstələrdə diqoksinin plazmadakı konsentrasiyasının artması barədə məlumat verilmişdir. Bəzi xəstələrdə diqoksin toksikliyi əlamətləri, o cümlədən, potensial fatal aritmiyalar əmələ gəlmişdir. Klaritromisin ilə eyni zamanda istifadə etdikdə diqoksinin qan zərdabındakı konsentrasiyalarını yoxlamaq lazımdır.

Zidovudin

İVV ilə yoluxmuş xəstələrdə zidovudin və klaritromisin tabletlərinin eyni zamanda istifadəsi zidovudinin qan zərdabındakı tarazlıq konsentrasiyalarının azalmasına gətirə bilər. Eyni zamanda qəbul edildikdə klaritromisin peroral zidovudinin absorbsiyasının qarşısını almaq qabiliyyətinə malikdir, lakin zidovudin və klaritromisinin qəbulunda 4 saatdan az olmayan fasiləyə riayət etdikdə bundan qaçmaq mümkündür. Klaritromisini suspenziya şəklində zidovudin və ya didanozin ilə birlikdə istifadə etdikdə bu qarşılıqlı təsir müşahidə olunmamışdır. Bu qarşılıqlı təsir klaritromisinin venadaxili infuziyalarında çox az ehtimal olunur.

Fenitoin və valproat

Metabolizə olunması CYP3A vasitəsilə hesab edilməyən dərman vasitələri ilə (məsələn, fenitoin və valproat) klaritromisin daxil olunmaqla CYP3A inhibitorlarının qarşılıqlı təsiri barədə məlumatlar spontan verilmişdir və ya nəşr edilmişdir. Klaritromisin ilə birlikdə bu dərman vasitələrini təyin etdikdə qan zərdabında onların səviyyəsini müəyyən etmək tövsiyə edilir. Zərdab səviyyələrinin yüksəlməsi barədə məlumat verilmişdir.

Dərmanlarla bağlı ikiistiqamətli qarşılıqlı təsir

Atazanavir

Klaritromisin və atazanavir CYP3A substratları və inhibitorlarıdır və dərmanlarla bağlı ikiistiqamətli qarşılıqlı təsirlərə sübut mövcuddur. Klaritromisin ilə (gündə 2 dəfə 500mq) atazanavirin (gündə 1 dəfə 400mq) eyni zamanda qəbulu nəticəsində klaritromisinin təsiri 2 qat artır və 14-hidroksiklaritromisinin təsiri 70% azalır, atazanavirin AUC 28% artır. Klaritromisin üçün geniş müalicəvi diapazonu nəticəsində normal böyrək funksiyası olan xəstələrdə dozanın azaldılması tələb olunmur. Böyrək funksiyasının orta dərəcəli zədələnməsi olan xəstələr üçün (kreatinin klirensi 30-60ml/dəq.) klaritromisinin dozası 50% azaldılmalıdır. Kreatinin klirensi 30 ml/dəq. aşağı olan xəstələr üçün müvafiq dozalanmalar və dərman formaları istifadə etməklə klaritromisinin dozası 75% azaldılmalıdır. Klaritromisinin 1000 mq-dan çox olan dozaları proteaza inhibitorları ilə birlikdə istifadə olunmamalıdır.

Kalsium kanallarının blokatorları

Arterial hipotenziyanın əmələ gəlməsi riski ilə bağlı klaritromisin CYP3A4 vasitəsilə metabolizə olunan kalsium kanallarının blokatorları ilə birlikdə (məsələn, verapamil, amlodipin, diltiazem) ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Qarşılıqlı təsir zamanı həm klaritromisinin, həm də kalsium kanalları blokatorlarının plazma konsentrasiyaları arta bilər. Verapamil ilə birlikdə klaritromisin qəbul etmiş xəstələrdə arterial hipotenziya, bradiaritmiya və laktoasidoz müşahidə olunmuşdur.

İtrakonazol

Klaritromisin və itrakonazol CYP3A substratları və inhibitorlarıdır, bu da preparatın ikiistiqamətli qarşılıqlı təsirinə gətirir. Klaritromisin itrakonazolun qan plazmadaki səviyyələrini artırır, öz növbəsində itrakonazol da klaritromisinin plazma səviyyələrini yüksəldir. Klaritromisini və itrakonazolu eyni zamanda qəbul edən xəstələrə farmakoloji effektlərin güclənməsi və uzanması simptom və əlamətlərinin vaxtında aşkar edilməsi üçün ciddi müşahidə etmək lazımdır.

Sakvinavir

Klaritromisin və sakvinavir CYP3A substratları və inhibitorlarıdır, preparatların ikiistiqamətli qarşılıqlı təsirlərinə sübut mövcuddur. Klaritromisin ilə (gündə 2 dəfə 500 mq) sakvinaviri (yumşaq jelatin kapsullar, gündə 3 dəfə 1200 mq) eyni zamanda stasionar şəraitində 12 sağlam könüllüdə istifadə etdikdə sakvinavirin AUC və C_{max} qiymətləri 177% və 187% təşkil etmişdir və sakvinavirin ayrılıqda istifadəsindən fərqli olaraq yüksək olmuşdur. Klaritromisinin AUC və C_{max} qiymətləri onun ayrılıqda istifadəsindən fərqli olaraq təxminən 40% üstündür. Əgər hər iki preparat tədqiq olunmuş dozalarda/tərkiblə qısa müddət ərzində birlikdə istifadə edilərsə, dozaya düzəliş tələb olunmur. Yumşaq jelatin kapsulları istifadə etməklə qarşılıqlı təsirin tədqiqatlarında əldə edilmiş nəticələr sakvinavirin bərk jelatin kapsullarda istifadə edildiyi zaman müşahidə olunan effektlərə aid edilə bilməz. Sakvinaviri ayrılıqda istifadə etməklə qarşılıqlı təsirin tədqiqatlarında əldə edilmiş nəticələr sakvinavir/ritonavir ilə kombinasiya olunmuş müalicə zamanı müşahidə edilən effektlərə aid edilə bilməz. Sakvinaviri və ritonaviri eyni zamanda istifadə etdikdə klaritromisinə qarşı ritonavirinin təsirinin effektlərini nəzərə almaq lazımdır.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik və laktasiya dövründə klaritromisinin istifadəsinin təhlükəsizliyi müəyyən olunmayıb. Heyvanlarda və insanlarda təcrübə embrion və dölün inkişafına qarşı klaritromisinin təsirinin müayinəsinin nəticələrinə əsasən klaritromisinin embriofetal inkişafın əlavə effektlərinin ehtimalı əmələ gəlməsini göstərmişdir. Birinci və ikinci trimestrdə klaritromisinə məruz qalmanı qiymətləndirən bəzi müşahidə tədqiqatları eyni dövrdə antibiotiklərin istifadə edilməməsi və ya digər antibiotiklərin istifadəsi ilə müqayisədə spontan düşüklə riskinin artdığını bildirmişdir. Hamiləlik dövründə klaritromisin də daxil olmaqla makrolidlərin istifadəsi ilə əsas anadangəlmə qüsurların riski ilə bağlı mövcud epidemioloji tədqiqatlar ziddiyyətli nəticələr verir. Beləliklə, fayda/risk nisbətinin ətraflı qiymətləndirilməsi olmadan preparatı hamiləlik dövründə istifadə etmək olmaz.

Klaritromisin kiçik miqdarda ana südü ilə xaric olur. Yalnız ana südü ilə qidalanan körpənin, klaritromisinin ananın çəkisinə uyğunlaşdırılmış dozasının təxminən 1,7%-ni alacağı təxmin edilmişdir. Buna görə də, müalicə alan qadınlar döşlə qidalandırmanı dayandırılmalıdırlar.

Siçovullarda məhsuldarlıq tədqiqatları zərərli təsirlərə dair heç bir sübut göstərməmişdir.

Nəqliyyat vasitələrini və ya digər potensial təhlükəli mexanizmlərini idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Klaritromisinin nəqliyyat vasitələrini və digər mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri barədə məlumat yoxdur. Lakin, nəqliyyat vasitəsini və digər mexanizmləri idarə etməkdən əvvəl qıcqalmalar, başgicəllənmə, vertiqo, hallüsinasiyalar, şüurun qarışması, dezoriyentasiya kimi mərkəzi sinir sistemi tərəfindən əlavə reaksiyaların əmələ gəlməsi ehtimalını nəzərə almaq lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

Tabletləri bölmək olmaz.

Xəstələr preparatı yemək vaxtı qəbul etməlidir.

Böyüklər və 12 yaşdan yuxarı uşaqlar: hər 24 saatdan bir Fromilid uno preparatının 500 mq-lıq 1 tableti təyin edilir. Ağır infeksiyaların müalicəsi üçün doza hər 24 saatdan bir 500 mq-lıq 2 tabletdə qədər artırılır. Müalicənin davamətmə müddəti – 6-14 gündür.

Pediatrik populyasiya

6 aylıqdan başlayaraq 12 yaşa qədər uşaqlarda klaritromisinin pediatrik suspenziyasını istifadə etməklə klinik tədqiqatlar keçirilmişdir. Beləliklə, 12 yaşa qədər uşaqlara klaritromisin suspenziya şəklində təyin olunmalıdır.

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi

Normal böyrək funksiyası olduqda yüngül və orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığında dozaya düzəliş tələb olunmur.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi

30 ml/dəq az kreatinin klirensi ilə böyrək funksiyasının pozulması olan xəstələrdə klaritromisinin dozası iki dəfə azaldılmalıdır, yəni sutkada 1 dəfə 250 mq-a qədər və ya daha ağır infeksiyalarda gündə iki dəfə 250 mq. Belə xəstələrdə müalicə 14 gündən artıq olmamalıdır. Nəzərə alsaq ki, tableti bölmək olmaz, preparatın dozasını sutkada 500 mq-dan çox azaltmaq mümkün olmur, buna görə uzunmüddətli təsir göstərən klaritromisin tabletləri bu xəstələrə təyin olunmur.

Əlavə təsirləri

a) Təhlükəsizliyin yekun profili

Böyükləri və uşaqları klaritromisinlə müalicə etdikdə qarında ağrılar, diareya, ürəkbulanma, qusma və dad hissinin dəyişilməsi ümumi və ən tez-tez baş verən əlavə reaksiyalardır. Bu əlavə reaksiyalar, adətən cüzi nəzərə çarpandır və makrolid antibiotiklərin məlum təhlükəsizlik profili ilə uyğunlaşdır.

Klinik tədqiqatlar zamanı mikobakterial infeksiyalar müşahidə olunmuş və ya olunmayan qrup xəstələrin arasında göstərilən əlavə reaksiyaların baş verməsinin tezliyində nəzərə çarpan fərq aşkar olunmamışdır.

b) Əlavə reaksiyaların yekun cədvəli

Klaritromisinin müxtəlif dərman formaları və dozalanmasının, o cümlədən uzunmüddətli təsir göstərən, klinik tədqiqatlar və postmarketinq istifadəsi zamanı əmələ gəlmiş əlavə reaksiyalar aşağıda təqdim edilib.

Klaritromisinlə müalicə zamanı əmələ gələn əlavə effektlər orqanların sistem üzrə və baş verməsinin tezliyindən asılı olaraq müvafiq qruplarda təsnif edilir:

- çox tez-tez ($\geq 1/10$),
- tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$),
- bəzən ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$),
- məlum deyil (mövcud olan məlumatlara əsasən baş vermə tezliyini müəyyən etmək mümkün olmur).

Preparatın əlavə effektləri hər qrup daxilində ağırlığın azalması üzrə göstərilib.

Orqanların sistemi	Çox tez-tez $\geq 1/10$	Tez-tez $\geq 1/100$ - $< 1/10$	Bəzən $\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Məlum deyil (mövcud olan məlumatlara əsasən baş vermə tezliyini müəyyən etmək mümkün olmur)
İnfeksiyalar və invaziya			Sellülit ¹ , kandidoz, gastroenterit ² , infeksiya ³ , vaginal infeksiya	Pseudomembranoz kolit, qızılyel iltihabı
Qan və limfa sistemində			Leykopeniya, neytropeniya ⁴ , trombositopeniya ³ , eozinofiliya ⁴	Aqranulositoz, trombositopeniya

İmmun sistemə ⁵			Anafilaktoid reaksiyalar ¹ , hiperhəssaslıq	Anafilaktik reaksiyalar, angionevrotik ödem
Metabolizmə və qidalanmaya			Anoreksiya, iştahanın zəifləməsi	
Psixikaya		Yuxusuzluq	Həyəcanlılıq, əsəbilik ³ ,	Psixozlar, şüurun qarışıqı, depersonalizasiya, depressiya, dezoriyentasiya, hallüsinasiyalar, qorxulu yuxular
Mərkəzi sinir sisteminə		Disgevziya (dadbilmə hissini pozulması), baş ağrısı.	Şüurun itməsi ¹ , diskineziya ¹ , başgicəllənmə, yuxuya meyllilik ⁶ , tremor	Qıcolmalar, agevziya (dadbilmə hissini itməsi, parosmiya), anosmiya, paresteziya
Eşitmə orqanına və labirintə			Vertiqo, eşitmənin zəifləməsi, qulaqlarda küy	Eşitmə qabiliyyətinin itməsi
Ürək-damar sisteminə			Ürəyin dayanması ¹ , qulaqcıqların fibrillyasiyası ¹ , QT intervalının uzanması ⁷ , ekstrasistolalar ¹ , ürək döyüntüsü hissi	“Piruet” tipli mədəcik taxikardiyası ⁷ , mədəcik taxikardiyası ⁷ , mədəciklərin fibrillyasiyası
Damarlara		Vazodilatasiya ¹		Qansızmalar ⁸
Tənəffüs sisteminə, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarına			Astma ¹ , qanaxmalar ² , ağ ciyər damarlarının emboliyası ¹	
Mədə-bağırsaq sisteminə		Diareya ⁹ , ürəkbulanma, dispepsiya, qusma, qarında ağrı	Ezofagit ¹ , gastroezofageal reflüks xəstəliyi ² , qastrit, proktalgiya, stomatit, qllossit, qarında köp ⁴ , qəbizlik, ağızda quruluq, gəyirmə, meteorizm	Kəskin pankreatit, dilin rənginin dəyişilməsi, diş rənginin dəyişilməsi
Hepatobiliyar sistemə		Qaraciyər funksional testlərinin normadan kənara çıxması	Xolestaz ⁴ , hepatit ⁴ , ALT, AST, QQT ⁴ səviyyələrinin yüksəlməsi	Qaraciyər çatışmazlığı ¹⁰ , hepatosellulyar sarılıq
Dəriyə və dərialtı toxumaya		Hiperhidroz, səpgi	Bullyoz dermatit ¹ , qaşınma, övrə,	Ağır dəri əlavə təsirləri (ADƏT) (məsələn, kəskin

			makulopalullyoz səpgi ³	generalizə olunmuş ekzantematoz pustulyoz (KÜEP)), Stivens-Conson sindromu ⁵ , toksik epidermal nekroliz ⁵ , eozinofiliya və sistem əlamətlərlə (DRESS) müşayiət edilən medikamentoz dəri reaksiyası, akne
Dayaq-hərəkəti sisteminə və birləşdirici toxumaya			Əzələ spazmları ³ , skelet-əzələ rigidliyi ¹ , mialgiya ²	Rabdomioliz ^{2,11} , miopatiya
Böyrəklərə və sidikçıxarıcı sistemə			Qandaki kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi ¹ , sidik cövhərinin səviyyəsinin yüksəlməsi ¹	Böyrək çatışmazlığı, interstisial nefrit
Ümumi pozulmalar və yeridilən nahiyyədə pozulmalar	Yeridilən nahiyyədə flebit ¹	Ağrı, yeridilən nahiyyədə iltihab ¹	Halsızlıq ⁴ , qızdırma ³ , asteniya, sinədə ağrı ⁴ , titrətmə ⁴ , yorğunluq ⁴	
Laborator müayinələr			Albumin-qlobulin nisbin dəyişilməsi ¹ , qanda qələvi fosfatazanın səviyyəsinin yüksəlməsi ⁴ , laktatdehidrogenazanın səviyyəsinin yüksəlməsi ⁴	Beynəlxalq normallaşdırıcı nisbətə yüksəlməsi ⁸ , protrombin müddətinin artması ⁸ , sidiyin rənginin dəyişilməsi

^{1,2,3,4} Bu əlavə reaksiyalar barədə məlumat preparatı yalnız aşağıda göstərilən formalarda istifadə etdikdə verilmişdir:

¹ inyeksiya məhlulunun hazırlanması üçün toz

² uzunmüddətli təsir göstərən tabletlər

³ suspenziya

⁴ dərhal azad olunan tabletlər.

^{5,7,9,10} bax: böl. a)

^{6,8,11} bax: böl. b)

c) Əlavə reaksiyaların nümunəlik təsviri

Venadaxili yeridilən klaritromisin üçün flebit, ağrı, yeridilən nahiyyədə iltihab xasdır.

Klaritromisin ilə birlikdə statinlərin, fibratların, kolxisinin və allopurinolun istifadəsi zamanı rabdomioliz barədə məlumat verilmişdir.

Klaritromisinin və triazolamın eyni zamanda istifadəsinin postmarketinq tədqiqatları qarşılıqlı təsirlərin mövcud olmasını və onların mərkəzi sinir sisteminə effektlərini aşkar etmişdir (məsələn, yuxuya meyillilik, şüurun qarışması). Mərkəzi sinir sisteminə farmakoloji təsirin

ehtimalı güclənməsinə görə bu dərman vasitələrinin birlikdə istifadəsindən çəkinmək tövsiyə edilir.

Anatomik olaraq bağırsaq möhtəviyyatının evakuasiyasının müddətinin qısalması (ileosoma və ya kolostomaya görə) və ya funksional mədə-bağırsaq pozulmalarından əziyyət çəkən xəstələrdə nadir hallarda uzunmüddətli təsir göstərən klaritromisin tabletlərinin nəcisdə aşkarlanması barədə məlumat verilmişdir. Bəzi diareyalı xəstələrin nəcisində tabletlərin qalıqları aşkar olunmuşdur, buna görə bu xəstələrə klaritromisinin digər dərman formasına keçmək (məsələn, suspenziya) və ya digər antibiotik tövsiyə edilir.

d) Uşaqlarda istifadəsi

6 aydan başlayaraq 12 yaşa qədər uşaqlarda klaritromisinin pediatrik suspenziyasını istifadə etməklə klinik tədqiqatlar keçirilmişdir. Beləliklə, 12 yaşa qədər uşaqlara klaritromisin suspenziya şəklində təyin olunmalıdır. 18 yaşa qədər xəstələrdə klaritromisinin venadaxili təyin olunması üçün (inyeksiya məhlulun hazırlanması üçün toz) kifayət qədər məlumat yoxdur. Ehtimal edilir ki, uşaqlarda əlavə reaksiyaların tezliyi, növü və ağırlığı böyüklərdə olduğu kimidir.

e) Digər populyasiyalar

Zəifləmiş immunitetli xəstələr

Klaritromisini yüksək dozalarla uzun müddət ərzində qəbul etmiş QİÇS və ya digər immunodefisit xəstəliklərdən əziyyət çəkən pasiyentlərdə mikobakterial infeksiyaları müalicə etdikdə klaritromisinin qəbulu ilə bağlı əlavə effektləri interkurrent xəstəliklərdən və ya insanın immun çatışmazlığı virus xəstəliyinin (İİV) əlamətlərindən ayırd etmək çətin olmuşdur.

Böyüklərdə klaritromisini 1000 mq və 2000 mq ümumi sutkalıq dozalarla istifadə etdikdə əlavə reaksiyalar aşağıdakılar olmuşdur: ürəkbulanma, qusma, dadbilmə hissinin dəyişilməsi, qarında ağrı, diareya, səpgi, qarında köp, baş ağrısı, qəbizlik, eşitmə qabiliyyətinin pozulması, AST və ALT zərdab səviyyələrinin yüksəlməsi. Təngnəfəslik, yuxusuzluq, ağızda quruluq az-az müşahidə olunmuşdur. Klaritromisini gündəlik 1000 mq və 2000 mq dozalarla qəbul etmiş xəstələrdə əlavə reaksiyaların əmələ gəlməsinin tezliyi müqayisə ediləndir, lakin gündəlik sutkalıq doza 4000 mq təşkil etdikdə bu göstərici 3-4 dəfə yüksəlir.

İmmunçatışmazlığı olan xəstələrdə laborator göstəricilər qiymətləndirildikdə normadan kənara çıxmış göstərilən test üçün ehtimal edilə bilən səviyyənin həddi qiymətləri nəzərə alınmışdır (yəni ən yuxarı və ya aşağı həddi). Bu kriterilərə əsasən klaritromisini 1000 mq və 2000 mq dozalarla gündəlik qəbul etmiş xəstələrin təxminən 2%-3%-də ALT və AST səviyyələrinin anomal yüksəlməsi və leykositlərin və trombositlərin anomal aşağı səviyyələrə qeyd olunmuşdur. Bu qruplardan xəstələrin bir neçə faizində qandaki sidik cövhəri azotunun yüksək konsentrasiyası qeyd olunmuşdur. Gündə 4000 mq dozaları almış xəstələrdə leykositlər istisna olunmaqla bütün parametrlərin normadan kənara cüzi çıxması qeyd olunmuşdur.

Yuxarıda göstərilən əlavə reaksiyalar, həmçinin bu içlik vərəqədə qeyd olunmayan reaksiyalar əmələ gəldikdə həkimə müraciət etmək lazımdır.

Doza həddinin aşılması

Mövcud olan məlumatlar göstərir ki, klaritromisinnə doza həddinin aşılması mədə-bağırsaq traktı tərəfindən simptomların əmələ gəlməsinə gətirə bilər. Anamnezində bipolyar psixoz olan, 8 q klaritromisin qəbul etmiş 1 xəstədə, mental statusun pozulması, paranoial davranış, hipokaliemiya və hipoksemiya əmələ gəlmişdir.

Doza həddinin aşılmasını müşayiət edən əlavə reaksiyalar meydana çıxan zaman mədə yuyulmalı və simptomatik müalicə aparılmalıdır. Digər makrolidlərlə olduğu kimi ehtimal edilir ki, hemodializ və ya peritoneal dializ vasitəsilə qan zərdabında klaritromisinin səviyyəsinin dəyişilməsi cüzdür.

Buraxılış forması

Uzunmüddətli təsir göstərən örtüklü tabletlər, 500 mq.
7 tablet, blisterdə. 1 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25 °C-dən yüksək olmayan temperaturda, orijinal qablaşdırmada, quru yerdə saxlamaq lazımdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA d.d., Novo mesto, Slovenia.

Novo mesto, Smarjeska c. 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.