

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛАРИТРОМІЦИН
(CLARITHROMYCIN)

Склад:

діюча речовина: clarithromycin;

1 таблетка містить кларитроміцину, у перерахуванні на 100 % речовину –250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); натрію лаурилсульфат; гіпромелоза; кальцію стеарат; суміш для покриття «Opadry II Yellow» (містить: триацетин; гіпромелозу; лактозу, моногідрат; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку таблетки та тисненням «КМП» з іншого боку. На поперечному зрізі помітно ядро білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиноцею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай в 2 рази нижчі за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний проти *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. pylori*, активність кларитроміцину при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН. Дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штамми *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія.

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів таких мікроорганізмів: аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Інші мікроорганізми *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Мікобактерії *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), які включають *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів не чутливі до кларитроміцину.

Кларитроміцин активний *in vitro* відносно більшості штамів таких мікроорганізмів, однак клінічна ефективність та безпека його застосування не встановлені

аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (групи C, F, G), *Viridans group streptococci*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Інші мікроорганізми *Chlamydia trachomatis*.

Анаеробні грампозитивні мікроорганізми *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми *Bacteriodes melaninogenicus*.

Спірохети: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Кампілобактерії *Campylobacter jejuni*.

Кларитроміцин чинить бактерицидну дію проти кількохштамів бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* та *Campylobacter spp.*

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН-кларитроміцин). Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1–2 рази слабше за материнську субстанцію, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція і її основний метаболіт виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика.

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

При застосуванні 500 мг кларитроміцину 3 рази на добу концентрації кларитроміцину в плазмі крові підвищуються порівняно з дозою 500 мг 2 рази на добу.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт) та інфекції придаткових пазух носа;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (наприклад, бронхіт, гостра крупозна пневмонія, первинна атипова пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (такі як імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани);
- гострі та хронічні одонтогенні інфекції;
- дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*;
- ерадикація *H. pylori* у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату.
- Одночасне застосування астемізолу, цизаприду, пімозиду, терфенадину (оскільки це може призвести до продовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію

шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes), алкалоїдів ріжків, наприклад ерготаміну, дигідроерготаміну (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатину або симвастатину), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз.

– Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу.

– Пацієнтам, які мають в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes).

– Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).

– Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

– Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) з колхіцином.

– Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолазином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

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

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин. Підвищення рівнів цизаприду, пімозиду та терфенадину в сироватці крові може спостерігатися при їх супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsade de pointes. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків. Повідомлялося, що одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статини). Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Є дані про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. У разі коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу ефективну дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину). При комбінованій терапії зі статинами необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

Лікарські засоби, що є індукторами СYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробію), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторинг плазмових рівнів індуктора СYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування СYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора СYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину може призводити до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

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

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин. Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин, можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна відносно різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект

може бути не досягнутий через сумісне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірін. Дія кларитроміцину може послаблюватись етравірином, однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищуються. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має понижено активність проти *Mycobacterium avium complex* (MAC), загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування MAC слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

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

Ритонавір. Застосування ритонавіру й кларитроміцину призводить до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищується на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %.

Відбувається повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів із нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з Cl_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($Cl_{CR} < 30$ мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г /день, не слід застосовувати разом із ритонавіром.

Таке ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

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

Під час постмаркетингового застосування препаратів кларитроміцину були повідомлення про гіпоглікемію при одночасному застосуванні кларитроміцину і дизопіраміду, тому необхідний моніторинг рівня глюкози при одночасному застосуванні цих засобів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін. Комбіноване застосування кларитроміцину з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може спричинити гіпоглікемію. В даному випадку рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

СYP3A-пов'язані взаємодії. Сумісне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що у свою чергу може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СYP3A, особливо, якщо СYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад, карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом. Може знадобитися зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же СYP3A ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, сильденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол. Існують дані, що застосування кларитроміцину в комбінації з омепразолом у дорослих здорових добровольців призводить до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становить 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

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

Теофілін, карбамазепін. Існують дані про незначне збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну в плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин. Толтеродин головним чином метаболізується 2D6-ізоформою цитохрому P450 (CYP2D6). Однак у популяції пацієнтів без CYP2D6 метаболізм відбувається через CYP3A. У цій популяції пригнічення CYP3A призводить до значного підвищення плазмових концентрацій толтеродину. У таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Триазолбензодіазепіни (наприклад, альпразолам, мідазолам, триазолам). Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нігразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином мало ймовірний.

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

Інші види взаємодій.

Аміноглікозиди. З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами.

Колхіцин. Колхіцин є субстратом CYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно знизити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів із нормальною нирковою та печінковою функцією. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин. Дигоксин вважається субстратом P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин здатен пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Відомі дані про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом із дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин. Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, слід дотримуватися 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксиназину у дітей не повідомлялося.

Фенітоїн і вальпроат. Були опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (наприклад, фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Є дані про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії.

Атазанавір. Застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводить до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки

кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів із кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Дози кларитроміцину вище 1000 мг на день не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів. Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад, верапаміл, амлодипін, ділтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. Відомі дані, що у пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом із верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол. Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, в зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом із кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів або симптомів посиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір. Відомо, що застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг 3 рази на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводить до збільшення AUC рівноважного стану на 177 % та C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і лікарських формах. Дані лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Дані лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовується разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

Препарат містить лактозу, як допоміжну речовину, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози/галактози. Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинити надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і почати відповідну терапію.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит із жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та зазвичай воно оборотне. В деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність із летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів та симптомів гепатиту як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD), повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів із діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.

Повідомлялося про посилення симптомів myasthenia gravis у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Препарат виводиться через печінку і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих клінічних симптомів токсичності колхіцину.

Дозу колхіцину необхідно знизити для всіх пацієнтів, які отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин.

Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад, триазолам, внутрішньовенний мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами. Слід проводити моніторинг вестибулярної та слухової функції під час та після лікування. Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, гіпомагніємією, брадикардією (< 50 уд./хв) або при сумісному застосуванні з іншими препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT, або зі шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).

Пневмонія. Оскільки можливе існування резистентності *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У випадку госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

Інфекції шкіри та м'яких тканин від легкого до помірного ступеня тяжкості. Ці інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, які можуть бути резистентними до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У випадках, коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад, алергія), як препарати першого вибору можуть застосовуватися інші антибіотики, наприклад, кліндаміцин. На цей час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин (наприклад, інфекції, спричинені *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), *acne vulgaris* бешихове запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.

У випадку розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, синдром Стівенса Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS, хвороба Шенляйна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

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

Застосування будь-якої антимікробної терапії, в т. ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *H. pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликої кількості пацієнтів може розвинути резистентність мікроорганізмів *H. pylori* до кларитроміцину.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричинити виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід та розіглітазон, кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти. При сумісному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины). Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Є дані про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину і статинів. При одночасному застосуванні зі статинами необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії. У разі коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу ефективну дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад, флувастатину).

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому СYP3A4.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності та годування груддю не встановлена. Кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності (особливо в I триместрі) без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Кларитроміцин проникає у грудне молоко.

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

Дані про вплив відсутні. Однак при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід зважати на можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судороги, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація та ін.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг кожні 12 годин, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг кожні 12 годин. Звичайна тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 днів.

Кларитроміцин можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність кларитроміцину.

Лікування одонтогенних інфекцій. Рекомендована доза становить 250 мг кожні 12 годин протягом 5 днів.

Застосування пацієнтам із мікобактеріальною інфекцією. Початкова доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на добу. Якщо протягом 3-4 тижнів лікування не спостерігається покращення клінічних ознак або бактеріологічних показників, доза кларитроміцину може бути підвищена до 1000 мг 2 рази на добу.

Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених МАК, у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність препарату, що має медичне підтвердження.

Кларитроміцин можна застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки (дорослі).

Потрійна терапія (7-10 днів). Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на добу слід застосовувати разом з амоксициліном 1000 мг 2 рази на добу та омепразолом 20 мг на добу упродовж 7-10 днів.

Потрійна терапія (10 днів). Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на добу, ланзопразол 30 мг 2 рази на добу та амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу упродовж 10 днів.

Подвійна терапія (14 днів). Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на добу разом з омепразолом 40 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж 14 днів, далі омепразол 20 мг або 40 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж наступних 14 днів.

Подвійна терапія (14 днів). Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на добу разом із ланзопразолом 60 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж 14 днів. Може потребуватися подальше пригнічення секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.

Кларитроміцин також застосовували у таких терапевтичних схемах:

кларитроміцин + тинідазол та омепразол або ланзопразол; кларитроміцин + метронідазол та омепразол або ланзопразол; кларитроміцин + тетрациклін, вісмуту субсаліцилат та ранітидин; кларитроміцин + амоксицилін та ланзопразол; кларитроміцин + ранітидин вісмуту цитрат.

Застосування особам літнього віку: як для дорослих.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю: для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу слід зменшити вповнину, наприклад, 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при більш тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів.

Діти. Кларитроміцин у даній лікарській формі протипоказаний для застосування дітям до 12 років. Дітям віком до 12 років застосовувати кларитроміцин у формі оральної суспензії.

Передозування. Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. Є дані про 1 випадок розвитку змін розумового стану, параноїдної поведінки, гіпокаліємії та гіпоксемії пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунку та симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

Побічні реакції.

Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені.

Побічні реакції, що пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів. В межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість можна оцінити.

Інфекції і інвазії: целюліт, кандидоз ротової порожнини, гастроентерит, інфекція, вагінальна інфекція, псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитемія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції, гіперчутливість, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму і живлення: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

З боку психіки: безсоння, тривожність, нервозність, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи: дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку, втрата свідомості, дискінезія, запаморочення, сонливість, тремор, судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку органів слуху і лабіринту: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

Кардіальні порушення: зупинка серця, фібриляція передсердь, подовження інтервалуQT, екстасистоли, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія.

З боку судин: вазодилатація, крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма, носова кровотеча, емболія судин легенів.

З боку травної системи: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, езофагіт, гастроезофагіальне рефлюксне захворювання, гастрит, прокталгія, стоматит, глосит, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки, холестаза, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз, бульозний дерматит, свербіж, кропив'янка, макулопапульозний висип, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (PRESS), акне, хвороба Шенляйна-Геноха.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язові спазми, скелетно-м'язова ригідність, міальгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія.

З боку нирок і сечовидільної системи: підвищення креатиніну крові, підвищення сечовини крові, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та реакції у місці введення: флебіт у місці введення, біль, запалення у місці введення, нездужання, пропасниця, астенія, біль у грудях, озноб, стомленість.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

Існують дані про можливість виникнення парестезій, артралгій, ангіоневротичного набряку, а також увеїту, який може виникнути у пацієнтів, які одночасно приймають рифабутин. Більшість реакцій були оборотними. Є дані про випадки розвитку колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

Очікується, щочастота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, які у дорослих.

З боку імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів із порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.

Є дані, що у дорослих хворих, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті. У деяких пацієнтів може спостерігатися значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ і значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. В окремих випадках можливе підвищення вмісту сечовини крові.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері, 1 блістер в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.