

Склад

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кларитроміцину 515,50 мг еквівалентно кларитроміцину безводному 500 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, кислота стеаринова, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, пропіленгліколь, сорбітанолеат, сухий ванільний ароматизатор, барвник хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), гідроксипропілцелюлоза, кислота сорбінова.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, розмір ядра приблизно 19 x 10 мм.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A09.

Фармакодинаміка

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів.

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

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний проти *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. Pylori*, активність кларитроміцину є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН. *In vitro* та *in vivo* дані 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, нечутливі 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.

Helicobacter: *H. Pylori*.

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*.

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 кількох штамів 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 слабша 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 проявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Тести на чутливість

Кількісні методи, що вимагають вимірювання діаметра зони, дають найточніші оцінки чутливості бактерій до протимікробних препаратів. В одній з рекомендованих процедур для тестування чутливості використовують диски, імпрегновані 15 мкг кларитроміцину (дифузійний тест Кірбі-Бауера); при інтерпретації співвідносять діаметр зони пригнічення для цього диска зі значеннями МПК для кларитроміцину. МПК визначається методом розведення в бульйоні або агарі.

При проведенні цих процедур висновок лабораторії «чутливість» вказує на те, що інфікуючий мікроорганізм, найімовірніше, відповідь на терапію. Висновок «резистентний» вказує на те, що інфікуючий мікроорганізм, найімовірніше, не відповідь на терапію. Висновок «проміжна чутливість» говорить про те, що терапевтичний ефект даного препарату може бути сумнівним або ж мікроорганізм буде чутливим, якщо використовувати більш високі дози (про проміжну чутливість говорять також як про помірну чутливість).

Необхідно брати до уваги специфічні для країни або регіону відомості щодо абсолютних меж діапазону чутливості, резистентності і проміжної чутливості.

Фармакокінетика

Кларитроміцин швидко та добре абсорбується зі 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 з сечею. При дозі 500 мг 2 рази на добу виведення

препарату з сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-гідроксикларитроміцин є основним метаболітом, що виводиться з сечею у кількості 10-15 % від застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно із жовчю. 5-10 % початкової сполуки виявляється у фекаліях.

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

Концентрації кларитроміцину у 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 з білками плазми крові.

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

Показання

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (фарингіт, тонзиліт), та інфекції придаткових пазух носа;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипична пневмонія) (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани) (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість);
- 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 з 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, до інших компонентів препарату.
- Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з наступних препаратів: цизаприд, пімозид, терфенадин, астемізол (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)), алколоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Вроджене або встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи torsades de pointes (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).
- Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.
- Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) з колхіцином (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- 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

Про підвищення рівнів цизаприду в сироватці крові повідомлялося у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsades de pointes. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно (див.

«Протипоказання»).

Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і torsades de pointes (див. «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при одночасному застосуванні кларитроміцину і терфенадину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2-3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відзначалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків

Постмаркетингові повідомлення свідчать, 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»).

Пероральний мідазолам

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Одночасне застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину протипоказане (див. «Протипоказання»).

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статины)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4 і одночасне застосування з кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, у свою чергу, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному 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. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо

виявлення ознак і симптомів міопатії.

Вплив інших лікарських засобів на кларитроміцин.

Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробою), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторування плазмових рівнів індуктора CYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування CYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора CYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних 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 по відношенню до різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином, однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має знижену 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.

Флюконазол

Одночасне застосування флюконазолу 200 мг на добу і кларитроміцину 500 мг 2 рази на добу у 21 здорового добровольця призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації

активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флюконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Фармакокінетичне дослідження показало, що одночасне застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. Стах кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CLCR 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (CLCR30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Таке ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру у якості фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір (див. нижче «Двобічно спрямовані лікарські взаємодії»).

Вплив кларитроміцину на інші лікарські засоби.

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 одночасного застосування кларитроміцину з цими препаратами. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

При одночасному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

СУРЗА-пов'язані взаємодії|

Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СУРЗА, і препарату, що головним чином метаболізується СУРЗА, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і побічні ефекти. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами - субстратами СУРЗА, особливо якщо СУРЗА-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) та/або екстенсивно метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується СУРЗА, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же СУРЗА-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), атипові антипсихотичні засоби (наприклад кветіапін), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншими ізоферментами системи цитохрому Р450.

Омепразол

Кларитроміцин (500 мг кожні 8 годин) застосовували в комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців. Рівноважні концентрації омепразолу у плазмі крові підвищувалися (C_{max} , AUC_{0-24} і $t_{1/2}$ підвищувалися на 30 %, 89 % і 34 % відповідно). При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при одночасному застосуванні омепразолу з кларитроміцином - 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Кожен з цих інгібіторів фосфодіестерази метаболізується (принаймні частково) з участю СУРЗА, а СУРЗА може інгібуватися одночасно прийнятим кларитроміцином. Одночасний прийом кларитроміцину з силденафілом, тадалафілом або варденафілом може призводити до збільшення експозиції інгібітора фосфодіестерази, тому слід розглядати питання про зниження дози силденафілу, тадалафілу або варденафілу.

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще ($p \leq 0,05$) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у 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)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. При оромукозному шляху введення мідазоламу, при якому пресистемна елімінація препарату може виключатися, імовірноше, буде спостерігатися взаємодія на зразок тієї, що спостерігається при внутрішньовенному введенні мідазоламу, а не при пероральному. 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, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

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

Інші види взаємодій

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і ефлюксного переносника – P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди можуть пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і/або

CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Одночасне застосування кларитроміцину та колхіцину протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом ефлюксного переносника – Р-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і дигоксину пригнічення Pgp кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з 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 одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне пероральне застосування таблеток кларитроміцину і зидовудину у ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Оскільки кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, цього значною мірою можна уникнути шляхом дотримання 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксінозину ВІЛ-інфікованим дітям не повідомлялося. Така взаємодія малоімовірна у разі застосування кларитроміцину у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні або 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. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) з атазанавіром (400 мг один раз на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило

до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має широкий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СYP3A4 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися концентрації у плазмі крові як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин і верапаміл одночасно, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадиаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами СYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати рівні ітраконазолу у плазмі крові та навпаки. При застосуванні ітраконазолу одночасно з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення ознак або симптомів посиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення АUC рівноважного стану і С_{max} саквінавіру на 177 % і 187 % порівнянно з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні тільки саквінавіру. При цьому АUC та С_{max} кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу у досліджених дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Якщо саквінавір застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинити надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і розпочати 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 з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотним. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним випадком, 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 животі. 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 з 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 печінкою 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 пацієнтам літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

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

Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам зі станом здоров'я, пов'язаним з підвищеною тенденцією до розвитку подовження інтервалу QT і *torsades de pointes*.

Пневмонія

З огляду на те, що розвивається резистентність *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У разі 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*, кожен з яких може бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У разі коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад при алергії), як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, такі як кліндаміцин. На даний час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, наприклад інфекції (наприклад інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, бешихове запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.

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

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому CYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (стати́ни)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастати́ну) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Одночасне застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (таких як похідні сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

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

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 судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. Кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Кларитроміцин проникає у грудне молоко.

Спосіб застосування та дози

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг 2 рази на добу (оскільки таблетки не підлягають розподілу, при необхідності слід призначають препарат в інших лікарських формах або в іншому дозуванні у таблетках), при тяжчих інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг 2 рази на добу. Звичайна тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 днів. Клеримед 500 можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність кларитроміцину.

Лікування одонтогенних інфекцій.

Рекомендована доза становить 250 мг 2 рази на добу протягом 5 днів (оскільки таблетки не підлягають розподілу, при необхідності слід призначати препарат в інших лікарських формах або в іншому дозуванні у таблетках).

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, дозу кларитроміцину можна підвищити 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 2 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 з 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 пацієнтам літнього віку: як для дорослих.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю: для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 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.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю: зазвичай у коригуванні дози немає потреби, за винятком пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не має перевищувати 14 днів.

Діти

Дітям віком до 12 років слід застосовувати препарат у формі суспензії, оскільки застосування таблеток кларитроміцину дітям цього віку не вивчалось.

Передозування

Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунка та симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, малоймовірно, 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 та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. Під час клінічних досліджень не було виявлено суттєвої різниці у частоті цих побічних реакцій з боку травної системи між групами пацієнтів, у яких були наявні або відсутні мікобактеріальні інфекції.

Нижче зазначені побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі таблеток негайного вивільнення. Побічні реакції, що, принаймні, можливо пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) і з невідомою частотою* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; частоту визначити неможливо з наявних

даних). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

Інфекції та інвазії: нечасто – целюліт¹, кандидоз, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція; з невідомою частотою – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

З боку крові і лімфатичної системи: нечасті – лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинофілія⁴; з невідомою частотою – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: нечасто – анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість; з невідомою частотою – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму і харчування: нечасто – анорексія, зниження апетиту; з невідомою частотою – гіпоглікемія.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність³; з невідомою частотою – психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи: часто – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку; нечасто – втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку органів слуху і лабіринту: нечасто – вертиго, погіршення слуху, дзвін у вухах; з невідомою частотою – втрата слуху.

Кардіальні порушення: нечасто – зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстрасистоли¹, відчуття серцебиття; з невідомою частотою – torsades de pointes, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

З боку судин: часто – вазодилатація¹; з невідомою частотою – крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – астма¹, носова кровотеча², емболія судин легенів¹.

З боку травної системи: часто – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасто – езофагіт¹, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; з невідомою частотою – гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку гепатобіліарної системи: часто – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасто – холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; з невідомою частотою – печінкова недостатність, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – висипання, гіпергідроз; нечасто – бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип³; з невідомою частотою – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, хвороба Шенлейна-Геноха.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія²; з невідомою частотою – рабдоміоліз^{2**}, міопатія.

З боку нирок і сечовидільної системи: нечасто – підвищення креатиніну крові¹, підвищення сечовини крові¹; з невідомою частотою – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже часто – флебіт у місці введення¹; часто – біль у місці введення¹, запалення у місці введення¹; нечасто – нездужання⁴, пропасниця³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, підвищена стомлюваність⁴.

Лабораторні дослідження: нечасто – зміна співвідношення альбумін-глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові⁴; з невідомою частотою – підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

** Оскільки про ці реакції повідомляли добровільно та величина популяції пацієнтів невстановлена, не завжди можна точно встановити їх частоту або причинний зв'язок з прийомом препарату. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більше 1 мільярда пацієнто-днів.*

*** У деяких повідомленнях про рабдоміоліз кларитроміцин був призначений одночасно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються з рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол).*

1,2,3,4 Про ці побічні реакції повідомлялося тільки при застосуванні препарату у формі: 1 – порошку ліофілізованого для приготування розчину для інфузій, 2 – таблеток пролонгованої дії, 3 – суспензії, 4 – таблеток негайного вивільнення.

Очікується, що частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, як і у дорослих.

Пацієнти з порушенням імунної системи.

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

У дорослих пацієнтів, 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 у сироватці крові. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті.

У цих пацієнтів з порушенням імунної системи проводили оцінку лабораторних показників, аналізуючи ті показники, що виходять за межі значного аномального рівня (тобто крайньої верхньої або нижньої межі) для визначеного тесту. За цим критерієм, у 2-3 % цих пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалось значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів азоту сечовини крові.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 7 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

1-10 вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр/ 1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).