

Склад

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка містить кларитроміцину 500 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію стеарилфумарат; тальк; магнію стеарат; пропіленгліколь; титану діоксид (E 171); ванілін; гідроксипропілцелюлоза; барвник хіноліновий жовтий (E 104).

Лікарська форма

Таблетки, пролонгованої дії, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовтого кольору, двоопуклі, овальної форми, вкриті оболонкою таблетки; на таблетці чорним харчовим чорнилом напис «CLNXL» з одного боку та гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група

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

Фармакодинаміка

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів.

Мікробіологія

Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка.

Препарат проявляє високу активність *in vitro* відносно широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай вдвічі нижчі за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* має високу активність стосовно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Дослідження *in vitro* показали, що штам *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і інші грамнегативні бактерії, що не ферментують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів нижчезазначених 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), який включає *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 нижчезазначених 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*.

Спирохети: *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-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 вдвічі 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.

Фармакокінетика

Кінетика таблеток кларитроміцину пролонгованої дії порівнювалася з такою для таблеток негайного вивільнення по 250 і 500 мг. Величина абсорбції була еквівалентна при застосовуванні еквівалентних доз. Абсолютна біодоступність становить близько 50 %. При багаторазовому прийомі препарату кумуляції не виявлено і характер метаболізму в організмі людини не змінюється.

In vitro. Згідно з дослідженнями *in vitro* зв'язування кларитроміцину з білками плазми крові людини становить у середньому 70 % при концентраціях 0,45-4,5 мкг/мл. Зменшення зв'язування до 41 % при концентрації 45,0 мкг/мл свідчить про можливе насичення зв'язку, але це відбувалося лише при концентраціях, які значно перевищують терапевтичні.

In vivo. Дослідження на тваринах продемонстрували, що концентрації кларитроміцину в усіх тканинах організму, за винятком центральної нервової системи, у кілька разів вищі, ніж у сироватці крові. Найвищі концентрації реєструвалися у печінці та легенях, де співвідношення концентрацій у тканині і плазмі крові досягало значень від 10 до 20.

Здорові добровольці. Після прийому кларитроміцину у формі таблеток пролонгованої дії внутрішньо після їди по 500 мг на добу рівноважні максимальні концентрації (C_{max}) кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину у плазмі крові становлять 1,3 і 0,48 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення препарату і його метаболіту становили відповідно 5,3 і 7,7 години. Після прийому 1000 мг кларитроміцину на добу у формі таблеток пролонгованої дії рівноважні максимальні концентрації кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину становлять у середньому 2,4 мкг/мл і 0,67 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення материнської субстанції та її основного метаболіту становлять 5,8 і 8,9 години відповідно. T_{max} при прийомі 500 мг і 1000 мг на добу досягався через 6 годин. Рівноважні концентрації 14-ОН-кларитроміцину не збільшуються пропорційно до дози кларитроміцину, а періоди напіввиведення кларитроміцину і його основного метаболіту збільшуються з підвищенням дози. Нелінійний характер фармакокінетики кларитроміцину в поєднанні з загальним зменшенням

утворення 14-гідроксильованого і N-деметильованого метаболітів при застосуванні вищих доз вказує на те, що нелінійний метаболізм кларитроміцину стає більш вираженим у високих дозах. З сечею виводиться близько 40 % дози кларитроміцину, через кишечник – 30 %.

Пацієнти. Кларитроміцин і його 14-ОН-метаболіт широко розподіляються у тканинах і рідинах організму. Після перорального прийому вміст кларитроміцину у спинномозковій рідині залишається невисоким (1-2 % рівня в сироватці крові при нормальному стані гематоенцефалічного бар'єра). Концентрація кларитроміцину у тканинах зазвичай у кілька разів вища, ніж у сироватці крові. *Порушення функції печінки.* Пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції печінки, але зі збереженою функцією нирок корекція дози кларитроміцину не потрібна.

Порушення функції нирок. При порушенні функції нирок збільшуються мінімальні і максимальні концентрації у плазмі крові, період напіввиведення і площа під кривою «концентрація/час» кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину. Константа елімінації і виведення з сечею зменшуються. Ступінь зміни цих показників залежить від ступеня порушення функції нирок: чим важче порушення, тим більше виражені зміни показників.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку рівень кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину в крові був вищий, а виведення повільніше порівняно з такими у пацієнтів молодшого віку. Зміна фармакокінетики у пацієнтів літнього віку пов'язана, у першу чергу, з порушенням функціонального стану нирок, а не з віком пацієнта.

Показання

- Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами, у дорослих та дітей віком від 12 років.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (наприклад бронхіт, пневмонія).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів (наприклад синусит, фарингіт).
- Інфекції шкіри і м'яких тканин (наприклад фолікуліт, бешіха).

Протипоказання

- Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату.
- Одночасне застосування із будь-яким з нижчезазначених препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи

шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи 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»).
- Подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (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.
- Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв (оскільки ця форма препарату не дає змоги зменшити дозу нижче 500 мг на добу).

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 у сироватці крові спостерігалось при його 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 пімозиду та кларитроміцину (див. «Протипоказання»).

Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з серцевими аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і torsade de pointes (див. «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при

сумісному застосуванні терфенадину та кларитроміцину 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 сумісному 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. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статины)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося 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. 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 пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину

Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя), 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.

Нижче зазначено лікарські засоби, вплив яких 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 щодо будь-яких бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто через сумісне 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 понижену 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

Застосування флюконазолу 200 мг на добу разом з кларитроміцином 500 мг 2 рази на добу у 21 добровольця призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину в середньому на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювались при сумісному застосуванні з флюконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Фармакокінетичне дослідження показало, що застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. Смах кларитроміцину підвищувався на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину пацієнтам з нормальною функцією нирок не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: при CLCR 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину потрібно знизити на 50 % до максимальної дози 1 таблетка пролонгованої дії на день; при CLCR < 30 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. В цьому випадку дану форму препарату не слід застосовувати, оскільки вона не дає змоги адекватно знизити дозу (цій групі пацієнтів можна застосовувати таблетки кларитроміцину негайного вивільнення (Клабакс, таблетки по 250 мг)). Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі 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 (див. нижче «Двобічно спрямовані лікарські взаємодії»).

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 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 сумісному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

CYP3A-пов'язані взаємодії

Спільне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, своєю чергою, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що нижчезазначені лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим CYP3A-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), 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 іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол

Застосування кларитроміцину (500 мг кожні 8 годин) у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу (C_{max} , AUC₀₋₂₄, $t_{1/2}$ підвищувалося на 30 %, 89 % і 34 % відповідно). При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Кожен із цих інгібіторів фосфодієстерази метаболізується (принаймні частково) з участю CYP3A, а CYP3A може інгібуватися одночасно прийнятим кларитроміцином. Одночасний прийом кларитроміцину з силденафілом, тадалафілом або варденафілом може призводити до збільшення експозиції інгібітора фосфодієстерази, 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. Для таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Триазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

При оромукозальному 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.

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення та у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. 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 тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоймовірний.

Існують постмаркетингові повідомлення 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 посилення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій

Аміноглікозиди

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами (див. «Особливості

застосування»).

Колхіцин

Колхіцин є субстратом СYP3A і Р-глікопротеїну (Рgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди можуть пригнічувати СYP3A і Рgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Рgp і/або СYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів із нормальною нирковою та печінковою функцією. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом Р-глікопротеїну (Рgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Рgp. При одночасному застосуванні пригнічення Рgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у 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 застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину і зидовудину у ВіЛ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі; цього значною мірою можна уникнути, дотримуючись 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксінозину дітям не повідомлялося. Така взаємодія малоймовірна при призначенні кларитроміцину для внутрішньовенного введення.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні та опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (наприклад з фенітоїном та вальпроатом).

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

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 AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв, використовуючи відповідну лікарську форму. Дози кларитроміцину вище 1000 мг на добу, 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 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадиаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

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

Саквінавір

Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення AUC рівноважного стану саквінавіру на 177 % та C_{max} саквінавіру 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 застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих 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. Коли саквінавір застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування

Кларитроміцин не слід призначати вагітним без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, особливо у I триместрі вагітності.

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід 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 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 псевдомембранозного коліту від помірного ступеня тяжкості до такого, що загрожує життю, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від помірного ступеня до коліту з летальним наслідком, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору кишечника,

що може призвести до надмірного росту *C. difficile*. 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.

Кларитроміцин виводиться головним чином через печінку. Тому слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, а також 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 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, такі як тріазолам.

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад тріазолам, внутрішньовенний або оромукозальний 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.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що свідчить про ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалось при лікуванні макролідами, включаючи кларитроміцин (див. «Побічні реакції»). З огляду на те, що нижчезазначені ситуації можуть призвести до підвищеного ризику шлуночкових аритмій (включаючи *torsades de pointes*), кларитроміцин слід з обережністю застосовувати наступним групам пацієнтів.

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією.
- Пацієнти з порушеннями електролітного балансу, такими як гіпомагніємія. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з гіпокаліємією (див. «Протипоказання»).

- Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, цизапридом, пімозидом і терфенадином протипоказане (див. «Протипоказання»).
- Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою 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 разі госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

Інфекції шкіри та м'яких тканин від легкого до помірного ступеня

Дані 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. У даний час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, зокрема інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, бешихового запалення, та у ситуаціях, коли не можна застосовувати пеніциліни.

У разі 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.

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

Слід брати до уваги можливу перехресну резистентність між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване 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 сумісному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг 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 СУРЗА (наприклад флувастатину) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад похідних сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

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

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дані про вплив відсутні. Однак перед керуванням автотранспортом та іншими механізмами необхідно брати до уваги можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судороги, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. Не слід застосовувати препарат у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Кларитроміцин проникає у грудне молоко.

Спосіб застосування та дози

Дорослі. Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і дітей віком від 12 років становить 500 мг 1 раз на добу під час їди. При більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг 1 раз на добу (2 таблетки по 500 мг).

Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії і синуситів, які вимагають 6-14 днів терапії.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи

Пацієнти з нирковою недостатністю. Цю форму препарату не застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), оскільки вона не дає змоги адекватно зменшити дозу. Таким пацієнтам застосовувати таблетки кларитроміцину негайного вивільнення (Клабакс, таблетки по 250 мг). Для пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну $30=60$ мл/хв) дозу зменшувати на 50 % до максимальної дози кларитроміцину 1 таблетка пролонгованої дії на добу.

Діти

Препарат застосовувати дітям віком від 12 років. Застосування таблеток кларитроміцину дітям віком до 12 років не вивчали. Дітям цього віку застосовувати препарат у формі суспензії.

Передозування

Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцину може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. В одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину, розвинулися порушення ментального статусу, параноїдна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою негайного промивання шлунка і симптоматичної терапії. Як і щодо інших макролідів, малоймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз істотно змінювали рівень 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 пролонгованої дії. Побічні реакції, що, принаймні, можливо пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: понад 10 % – дуже часто, 1-10 % – часто, 0,1-1 % – нечасто, 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: нечасто – 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 – дистевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку; нечасто – втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агезія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку органів слуху і лабіринтні порушення: нечасто – запаморочення, 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 – піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

Судинні порушення: 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: часті – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасті – езофагіт¹, гастроезофагеальне рефлюксне захворювання², 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; нечасті – холестаз⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; з невідомою частотою – печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, 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 – рабдоміоліз² (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: 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, запалення у місці введення¹; нечасто – нездужання⁴, лихоманка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, підвищена втомлюваність⁴.

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

* - Частота невідома, оскільки про ці реакції повідомлялося добровільно з популяції пацієнтів невстановленої кількості. Не завжди можна точно встановити їх частоту або причинний зв'язок з прийомом препарату. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більш ніж 1 мільярд пацієнто-днів.

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 довше, ніж рекомендовано, для лікування мікобактеріальних інфекцій, часто було важко відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.

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 2-3 % пацієнтів спостерігалось серйозне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення вмісту сечовини в крові.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 5 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Індастріал Ареа 3, Девас - 455001, Індія.

Джерело інструкції

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