

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 субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* щодо широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі ніж МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний щодо *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно щодо *H. Pylori*, активність кларитроміцину при нейтральному рН є вища, 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 штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія.

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці щодо 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* щодо більшості штамів таких мікроорганізмів, однак клінічна ефективність та безпека його застосування не встановлені:

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (зпynu 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 щодо 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*, відносно 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 щодо *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Тести на чутливість

Кількісні методи, що вимагають вимірювання діаметра зони, дають точнішу оцінку чутливості бактерій до протимікробних препаратів. В одній із 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, відповість на терапію. Висновок «резистентний» вказує на те, що інфікуючий мікроорганізм, найімовірніше, не відповість на терапію. Висновок «проміжна чутливість» говорить про те, що терапевтичний ефект даного препарату може бути сумнівним або ж мікроорганізм буде чутливим, якщо застосовувати вищі 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 в 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 % застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно з 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 такими при застосуванні дози 500 мг 2 рази на добу.

Концентрація кларитроміцину в тканинах у кілька разів перевищує 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 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 (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія) (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» та «Особливості застосування» щодо тестування на чутливість).
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелюїд, фурункульоз, інфіковані рани) (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» та «Особливості застосування» 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 із виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину щодо *H. pylori* при нейтральному рН вища, ніж при кислому рН).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату.

Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого 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 *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. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. розділ «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. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).

Тяжка печінкова недостатність у комбінації з нирковою недостатністю.

Одночасне застосування кларитроміцину та інших сильних інгібіторів СYP3A4 із колхіцином (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолацином.

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 рівня цизаприду в сироватці крові зафіксовано у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, в тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsades de pointes*. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомляли про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівня терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsades de*

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

Пероральний мідазолам.

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (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).

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4, одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, зі свого боку, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Зафіксовано 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 звіробоя), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторинг плазматичних 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 рівня рифабутину та зниження рівня 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 кларитроміцину 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 в 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 одночасне 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 пониженої активності щодо *Mycobacterium avium complex* (MAC), загальна активність щодо цього

патогену може бути змінена. Тому для лікування МАС слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

Флуконазол.

Одночасне застосування флуконазолу 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 одночасному застосуванні флуконазолу. 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. C_{max} кларитроміцину підвищувалася 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 із нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів із CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. Для пацієнтів із $CL_{CR} < 30$ мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, не слід застосовувати разом із ритонавіром.

Таке ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із порушеннями функції 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 інші лікарські засоби

Антиаритмічні засоби.

Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток *torsades de pointes*, що виникло 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 концентрацією 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.

СYP3A-пов'язані взаємодії.

Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, зі свого боку, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і побічні ефекти. 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 бути потрібна зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується СYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські засоби 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), атипові антипсихотичні засоби (наприклад, кветіапін), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триаололам і вінбластин, але цей список не є повним.

Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншими ізоферментами системи цитохрому P450.

Омепразол.

Кларитроміцин (500 мг кожні 8 годин) застосовували у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців. Рівноважні концентрації омепразолу в плазмі 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 із цих інгібіторів фосфодіестерази метаболізується (принаймні частково) за участю CYP3A, а CYP3A 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 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 плазматичних 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 рази 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, ймовірніше, 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 ЦНС (таких 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 і колхіцину протипоказане (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин.

Дигоксин вважається субстратом ефлюксного переносника –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 повідомляли 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 концентрацію 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 спричиняти 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 диданозину ВІЛ-інфікованим дітям не повідомляли. Така взаємодія малоймовірна у разі застосування кларитроміцину у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат.

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, із лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (наприклад, фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомляли про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір.

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, 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 широкий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з CL_{CR} 30–60 мл/хв і на 75 % – для пацієнтів з CL_{CR} <30 мл/хв, використовуючи відповідну форму випуску кларитроміцину. Дози кларитроміцину, вищі ніж 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 СYP3A4 (наприклад, верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися концентрації в плазмі як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин і верапаміл одночасно, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол.

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

Саквінавір.

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, 1200 мг 3 рази на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення AUC рівноважного стану і C_{max} саквінавіру на 177 % і 187 % відповідно порівняно з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні 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 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. Коли саквінавір застосовують 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.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, в т. ч. кларитроміцином, для лікування інфекції *H. pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності.

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

Тривале застосування кларитроміцину, як і інших антибіотиків, може спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів.

При виникненні суперінфекції слід почати відповідну терапію.

Оскільки кларитроміцин метаболізується у печінці і виводиться головним чином через печінку та нирками, слід з особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функції печінки, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок та пацієнтам літнього віку (віком від 65 років).

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час застосування кларитроміцину повідомляли 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, зазвичай воно оборотне. У деяких випадках повідомляли про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка переважно була асоційована з серйозними основними захворюваннями та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких ознак і симптомів гепатиту, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або чутливість у ділянці живота. Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірного до загрожуючого життю ступеня тяжкості повідомляли при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком, повідомляли 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 *C. difficile*, у всіх пацієнтів із діареєю після застосування антибіотиків. Необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *C. difficile*, повідомляли через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. У разі виникнення псевдомембранозного коліту необхідно припинити лікування кларитроміцином незалежно від показань, за якими його було призначено. Необхідно провести мікробіологічне дослідження та розпочати необхідне лікування. Слід уникати препаратів, що пригнічують перистальтику.

Колхіцин

Зафіксовано розвиток колхіцинової токсичності при одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Повідомляли про летальні наслідки у деяких із цих пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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

Серцево-судинні ускладнення

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що свідчить про ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалось при лікуванні макролідами, включаючи кларитроміцин (див. розділ «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 нижчезазначеним групам пацієнтів:

- Пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією.
- Пацієнтам з порушеннями електролітного балансу, такими як гіпомагніємія. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із гіпокаліємією (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнтам, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, цизапридом, пімозидом і терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження, що вивчають ризик розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів, показали мінливі результати. В ході деяких спостережних досліджень виявлено рідкий короткостроковий ризик розвитку аритмії, інфаркту міокарда та смертності від серцево-судинних захворювань, пов'язаний із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Врахування цих результатів слід співставляти з перевагами лікування при призначенні кларитроміцину.

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

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, наприклад, кліндаміцин. Дотепер макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин (наприклад, 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, тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS), хвороба Шенлейна–Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

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

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомляли 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 СYP3A (наприклад, флувастатину) (див. розділ «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. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності та годування груддю не встановлена. На основі результатів, отриманих у дослідженнях на мишах, щурах, кролях та мавпах, можливість шкідливого впливу на розвиток ембріона і плода не може бути виключена. Кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

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

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 вполовину, 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.

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. Є дані про один випадок розвитку змін розумового стану, параноїдної поведінки, гіпокаліємії та гіпоксемії у пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунка 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 та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. Під час клінічних досліджень кларитроміцину 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 представлені 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 часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) і з невідомою частотою* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; частоту визначити неможливо з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

Інфекції та інвазії: нечасті – 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: нечасті – анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість; з невідомою частотою – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

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

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

З боку ЦНС: часті – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль; нечасті – втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

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

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

Судинні порушення: часті – вазодилатація¹; з невідомою частотою – крововилив.

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

З боку травної системи: часті – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасті – езофагіт¹, гастроезофагеальна 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: часті – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасті – холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; з невідомою частотою – печінкова недостатність, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часті – висипання, гіпергідроз; нечасті – бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозні висипання³; з невідомою частотою – тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, 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: нечасті – м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія²; з невідомою частотою – рабдоміоліз^{2**}, міопатія.

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

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже часті – флебіт у місці введення¹; часті – біль у місці введення¹, запалення у місці введення¹; нечасті – нездужання⁴, гарячка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, стомленість⁴.

Лабораторні дослідження: нечасті – зміна співвідношення альбумін-глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази у крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові⁴; з невідомою частотою – підвищення МНС, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

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

** У деяких повідомленнях про рабдоміоліз зазначено, що кларитроміцин призначали одночасно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються з рабдоміолізом (наприклад, статини, фібрати, колхіцин або алопуринол).

^{1,2,3,4} Про ці побічні реакції повідомляли тільки при застосуванні препаратів кларитроміцину 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 порушеннями імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів із порушеннями 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 із порушеннями 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 і аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівня азоту сечовини крові.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

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

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

КЛАРИТРОМИЦИН (CLARITHROMYCIN)

Состав:

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка содержит кларитромицина, в пересчете на 100 % вещество – 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; натрия крахмалгликолят (тип А); натрия лаурилсульфат; гипромеллоза; кальция стеарат; смесь для покрытия «Opadry II Yellow» (содержит: триацетин; гипромеллозу; лактозу, моногидрат; титана диоксид (Е 171); полиэтиленгликоль; железа оксид желтый (Е 172)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны таблетки и тиснением «КМП» с другой стороны. На поперечном разрезе заметно ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Код АТХ J01F A09.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка. Препарат проявляет высокую эффективность *in vitro* в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина обычно в два раза ниже МПК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен в отношении *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно относительно *H. pylori*, активность кларитромицина при нейтральном pH выше, чем при кислом pH. Данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина относительно клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, не чувствительны к кларитромицину.

Микробиология.

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов таких микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), которые включают *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метициллин- и оксациллинрезистентных штаммов стафилококков не чувствительны к кларитромицину.

Helicobacter: *H. pylori*.

Кларитромицин активен *in vitro* в отношении большинства штаммов таких микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C, F, G), *Viridans group streptococci*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteriodes melaninogenicus*.

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

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Кларитромицин оказывает бактерицидное действие в отношении нескольких штаммов бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* и *Campylobacter spp.*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Для большинства

микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1-2 раза слабее, чем материнская субстанция, за исключением *H. influenzae*, относительно которого эффективность метаболита в 2 раза выше. В условиях *in vitro* и *in vivo* материнская субстанция и ее основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H. influenzae*, в зависимости от штамма микроорганизма.

Тесты на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны, дают наиболее точную оценку чувствительности бактерий к противомикробным препаратам. В одной из рекомендованных процедур для тестирования чувствительности используют диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диффузный тест Кирби-Бауэра); при интерпретации соотносят диаметр зоны подавления для этого диска со значениями МПК для кларитромицина. МПК определяется методом разведения в бульоне или агаре.

При проведении этих процедур заключение лаборатории «чувствительность» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, скорее всего, ответит на терапию. Заключение «резистентный» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, скорее всего, не ответит на терапию. Заключение «промежуточная чувствительность» говорит о том, что терапевтический эффект данного препарата может быть сомнительным или микроорганизм будет чувствительным, если применять более высокие дозы (о промежуточной чувствительности говорят также как об умеренной чувствительности).

Необходимо принимать во внимание специфические для страны или региона сведения об абсолютных границах диапазона чувствительности, резистентности и промежуточной чувствительности.

Фармакокинетика.

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток. Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. Еда незначительно задерживает начало абсорбции кларитромицина и образование 14-гидроксиметаболита. Фармакокинетика кларитромицина нелинейная, однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 дней применения препарата. При применении 250 мг 2 раза в сутки 15-20 % неизмененного препарата выводится с мочой. При дозе 500 мг 2 раза в сутки выведение препарата с мочой более интенсивное (примерно 36 %). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10-15 % принятой дозы. Большая часть остатка дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5-10 % исходного соединения выявляется в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина 3 раза в сутки концентрация кларитромицина в плазме крови повышается по сравнению с такими при применении дозы 500 мг 2 раза в сутки. Концентрация кларитромицина в тканях в несколько раз превышает концентрацию препарата в крови. Повышенные концентрации были обнаружены как в тонзиллярной, так и в легочной тканях. Кларитромицин при терапевтических дозах на 80 % связывается с белками плазмы крови.

Кларитромицин проникает в слизистую оболочку желудка. Содержание кларитромицина в слизистой оболочке и ткани желудка выше при применении кларитромицина вместе с омепразолом, чем при монотерапии кларитромицином.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- Инфекции верхних дыхательных путей, то есть носоглотки (тонзиллит, фарингит), и инфекции придаточных пазух носа.
- Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, острая крупозная пневмония и первичная атипичная пневмония) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика» и «Особенности применения» относительно тестирования на чувствительность).

- Инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипелоид, фурункулез, инфицированные раны) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика» и «Особенности применения» относительно тестирования на чувствительность).
- Острые и хронические одонтогенные инфекции.
- Диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*.
- Эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты (активность кларитромицина относительно *H. pylori* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH).

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и к другим компонентам препарата.

Одновременное применение кларитромицина и любого из нижеуказанных препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (поскольку это может привести к продлению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и *torsades de pointes*), алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (поскольку это может привести к эрготоксичности), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), что в значительной степени метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин) из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

Одновременное применение кларитромицина и перорального мидазолама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Врожденное или установленное приобретенное удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии в анамнезе, включая *torsades de pointes* (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).

Тяжелая печеночная недостаточность в комбинации с сопутствующей почечной недостаточностью.

Одновременное применение кларитромицина и других сильных ингибиторов CYP3A4 с колхицином (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение нижеприведенных препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия:

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин.

Повышение уровня цизаприда в сыворотке крови зафиксировано у пациентов, получавших кларитромицин и цизаприд одновременно. Это может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и *torsades de pointes*. Подобные эффекты отмечались у пациентов, принимавших кларитромицин и пимозид одновременно (см. раздел «Противопоказания»).

Сообщали о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, приводя к повышению уровня терфенадина в сыворотке крови, что иногда ассоциировалось с аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и *torsades de pointes* (см. раздел «Противопоказания»). В ходе исследования у 14 добровольцев при одновременном применении кларитромицина и терфенадина наблюдалось повышение уровня кислотного метаболита терфенадина в 2-3 раза и удлинение

интервала QT, которое не привело ни к какому клинически видимому эффекту. Подобные эффекты отмечались и при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи.

Постмаркетинговые сообщения свидетельствуют, что одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с появлением признаков острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему (ЦНС). Одновременное назначение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пероральный мидазолам.

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивалась в 7 раз после перорального применения мидазолама. Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4, одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Зафиксировано развитие рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами невозможно избежать, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A4 (например, флувастатин). Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены через ингибирование CYP3A кларитромицином (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего индуктора CYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровня рифабутин и снижению уровня кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Ниже указаны лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы кларитромицина или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин.

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина, снижая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная в отношении различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за одновременного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин.

Действие кларитромицина ослаблялось этраварином, однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную активность в отношении *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность

в отношении этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения МАС следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Флуконазол.

Одновременное применение флуконазола 200 мг в сутки и кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки в 21 здорового добровольца приводило к повышению равновесной C_{min} кларитромицина на 33 % и AUC – на 18 %. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при одновременном применении флуконазола. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир.

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышалась на 31 %, C_{min} – на 182 % и AUC – на 77 % при одновременном применении ритонавира. Отмечалось полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с CL_{CR} 30–60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с $CL_{CR} < 30$ мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такую же коррекцию дозы следует проводить для пациентов с нарушениями функции почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. ниже «Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

Антиаритмические средства.

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии *torsades de pointes*, возникшего при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT при одновременном применении кларитромицина с этими препаратами. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

Во время постмаркетингового применения были сообщения о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы крови при одновременном применении этих средств.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин.

При одновременном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент СYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

СYP3A-связанные взаимодействия.

Одновременное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента СYP3A, и препарата, что главным образом метаболизируется СYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и побочные эффекты. Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами – субстратами СYP3A, особенно если СYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы и, если возможно, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, что главным образом метаболизируется СYP3A, для пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что такие лекарственные средства или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СYP3A изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин),

пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не является полным. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другими изоферментами системы цитохрома P450.

Омепразол.

Кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) применяли в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев. Равновесные концентрации омепразола в плазме повышались ($C_{\max}$, AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ повышались на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов составляло 5,2, при одновременном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил.

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере частично) с участием CYP3A, а CYP3A может ингибироваться одновременно принятым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы, поэтому следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

Теофиллин, карбамазепин.

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

Толтеродин.

Толтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в популяции пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции угнетение CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеролина. У таких пациентов снижение дозы толтеролина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например, альпразолам, мидазолам, триазолам).

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременного корректирования дозы. При оромукозном пути введения мидазолама, при котором пресистемная элиминация препарата может исключаться, вероятнее, будет наблюдаться взаимодействие вроде того, что наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном. Следует соблюдать те же предупредительные меры при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Есть постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (таких как сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможное увеличение фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие виды взаимодействий

Колхицин.

Колхицин является субстратом CYP3A и эффлюксного переносчика – P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны подавлять CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Дигоксин.

Дигоксин считается субстратом эфлюксного переносчика – Pgp. Известно, что кларитромицин может подавлять Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина угнетение Pgp кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. Во время постмаркетингового наблюдения сообщали о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, принимавших кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови пациентов при его одновременном применении с кларитромицином.

Зидовудин.

Одновременное пероральное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Поскольку кларитромицин может препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, этого в значительной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или диданозина у ВИЧ-инфицированных детей не сообщалось. Такое взаимодействие маловероятно в случае применения кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат.

Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются такими, что метаболизируются CYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщали о повышении их уровней в сыворотке крови.

Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир.

Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70 % с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Поскольку кларитромицин имеет широкий терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 % для пациентов с CL_{CR} 30-60 мл/мин и на 75% для пациентов с $CL_{CR} < 30$ мл/мин, используя соответствующую форму выпуска кларитромицина. Дозы кларитромицина, выше чем 1000 мг в сутки, не следует применять вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов.

Из-за риска артериальной гипотензии с осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом одновременно, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

Итраконазол.

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином пациенты должны находиться под пристальным наблюдением для выявления признаков или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир.

Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 % соответственно по сравнению с теми же показателями, которые наблюдались при применении только саквинавира. При этом AUC и C_{max}

кларитромицина увеличивались примерно на 40 % по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в корректировке доз, если оба лекарственных средства применяют одновременно в течение ограниченного промежутка времени в исследованных дозах/лекарственных формах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяют вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. выше).

Особенности применения.

Препарат содержит лактозу как вспомогательное вещество, поэтому препарат не следует применять пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы/галактозы.

Применение любой антимикробной терапии, в т. ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к возникновению микробной резистентности.

Кларитромицин не следует назначать беременным женщинам без тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно в I триместре беременности.

Длительное применение кларитромицина, как и других антибиотиков, может вызывать чрезмерный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

Поскольку кларитромицин метаболизируется в печени и выводится главным образом через печень и почками, следует с особенной осторожностью применять препарат пациентам с нарушениями функции печени, умеренным или тяжелым нарушением функции почек и пациентам пожилого возраста (старше 65 лет).

С осторожностью следует применять препарат пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При применении кларитромицина сообщали о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Это нарушение функции печени может быть тяжелой степени, и обычно оно обратимое. В некоторых случаях сообщали о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая в основном была ассоциирована с серьезными основными заболеваниями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких признаков и симптомов гепатита как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота. О развитии псевдомембранозного колита от умеренного до угрожающей жизни степени тяжести сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе макролидов. О развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом, сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Терапия антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что может привести к чрезмерному росту *C. difficile*. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Необходимо тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *C. difficile*, сообщали через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов. В случае возникновения псевдомембранозного колита необходимо прекратить лечение кларитромицином независимо от показаний, по которым он был назначен. Необходимо провести микробиологическое исследование и начать необходимое лечение. Следует избегать препаратов, подавляющих перистальтику.

Колхицин.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности при одновременном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности. Сообщали о летальном исходе у некоторых из этих пациентов (см.

раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение кларитромицина с колхицином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, такие как триазолам, внутривенный или оромукозный мидазолам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сердечно-сосудистые осложнения

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что свидетельствует о риске развития сердечной аритмии и *torsades de pointes*, наблюдалось при лечении макролидами, включая кларитромицин (см. раздел «Побочные реакции»). Ввиду того, что нижеприведенные ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), кларитромицин следует с осторожностью применять нижеуказанным группам пациентов:

- Пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- Пациентам с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»).
- Пациентам, которые одновременно принимают другие препараты, которые ассоциируются с удлинением интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Кларитромицин нельзя применять пациентам с врожденным или установленным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Эпидемиологические исследования, изучающие риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий при применении макролидов, показали переменчивые результаты. В ходе некоторых наблюдательных исследований выявлено редкий краткосрочный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. Учет этих результатов следует сопоставлять с преимуществами лечения при назначении кларитромицина.

Пневмония.

Ввиду того, что развивается резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей от легкой до средней степени.

Эти инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случае, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, при аллергии), как препараты первого выбора можно применять другие антибиотики, например клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей (например, инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, розового воспаления), и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS), болезнь Шенлейна-Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин следует с осторожностью применять при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Сообщали о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и статинов. Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению возможных признаков и симптомов миопатии.

В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например, флувастатина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин.

Одновременное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. Рекомендованный тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты.

При одновременном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНС (международное нормализованное соотношение) и протромбинового времени. Пока пациенты получают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, нужно часто контролировать показатель МНС и протромбиновое время.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. На основании результатов, полученных в исследованиях на мышах, крысах, кроликах и обезьянах, возможность вредного влияния на развитие эмбриона и плода не может быть исключена. Кларитромицин не следует применять в период беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск.

Кларитромицин поступает в грудное молоко.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Данные о влиянии отсутствуют. Однако при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать вероятность появления побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация.

Способ применения и дозы.

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг каждые 12 часов, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг каждые 12 часов. Обычная продолжительность лечения зависит от степени тяжести инфицирования и составляет от 6 до 14 дней.

Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность кларитромицина.

Лечение одонтогенных инфекций. Рекомендуемая доза составляет 250 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

Применение пациентам с микобактериальной инфекцией. Начальная доза для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Если в течение 3-4 недель лечения не наблюдается улучшение

клинических признаков или бактериологических показателей, доза кларитромицина может быть повышена до 1000 мг 2 раза в сутки.

Лечение диссеминированных инфекций, вызванных МАК, у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата, имеющего медицинское подтверждение. Кларитромицин можно применять в комплексе с другими антимикобактериальными средствами.

*Эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (взрослые).*

Тройная терапия (7-10 дней). Кларитромицин (500 мг) 2 раза в сутки следует применять вместе с амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки и омепразолом 20 мг в сутки в течение 7-10 дней.

Тройная терапия (10 дней). Кларитромицин (500 мг) 2 раза в сутки, лансопразол 30 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Двойная терапия (14 дней). Кларитромицин (500 мг) 3 раза в сутки вместе с омепразолом 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней, затем омепразол 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение следующих 14 дней.

Двойная терапия (14 дней). Кларитромицин (500 мг) 3 раза в сутки вместе с лансопразолом 60 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней. Может потребоваться дальнейшее угнетение секреции соляной кислоты для уменьшения проявлений язвы.

Кларитромицин также применяли в таких терапевтических схемах:

кларитромицин + тинидазол и омепразол или лансопразол; кларитромицин + метронидазол и омепразол или лансопразол; кларитромицин + тетрациклин, висмута субсалицилат и ранитидин; кларитромицин + амоксициллин и лансопразол; кларитромицин + ранитидин висмута цитрат.

Применение лицами пожилого возраста: как для взрослых.

Применение пациентам с почечной недостаточностью: для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу следует уменьшить в половину, например 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки при более тяжелых инфекциях. У таких пациентов продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

Дети.

Детям до 12 лет следует применять препарат в форме суспензии, поскольку применение таблеток кларитромицина детям этого возраста не изучалось.

Передозировка.

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Есть данные об одном случае развития изменений умственного состояния, параноидного поведения, гипокалиемии и гипоксемии у пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина.

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить с помощью промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции.

Самыми частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и нарушение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. Во время клинических исследований кларитромицина не было выявлено существенных различий в частоте этих побочных реакций со стороны пищеварительной системы между группами пациентов, у которых имелись или отсутствовали микобактериальные инфекции.

Ниже приведены побочные реакции, которые возникали во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе таблеток немедленного высвобождения. Побочные реакции, которые по крайней мере возможно связаны с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и с неизвестной частотой* (побочные реакции с постмаркетингового наблюдения; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В рамках каждой группы побочные реакции указаны в порядке уменьшения тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии: нечастые – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; с неизвестной частотой – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечастые – лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; с неизвестной частотой – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечастые – анафилактикоидные реакции¹, гиперчувствительность; с неизвестной частотой – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма и питания: нечастые – анорексия, снижение аппетита; с неизвестной частотой – гипогликемия.

Со стороны психики: частые – бессонница; нечастые – тревожность, нервозность³; с неизвестной частотой – психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны ЦНС: частые – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль; нечастые – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор; с неизвестной частотой – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезия.

Со стороны органов слуха и лабиринта: нечастые – вертиго, ухудшение слуха, шум в ушах; с неизвестной частотой – потеря слуха.

Кардиальные нарушения: нечастые – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, ощущение сердцебиения; с неизвестной частотой – *torsades de pointes*, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Сосудистые нарушения: частые – вазодилатация¹; с неизвестной частотой – кровоизлияние.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечастые – астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹.

Со стороны пищеварительной системы: частые – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечастые – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; с неизвестной частотой – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны гепатобилиарной системы: частые – отклонение от нормы функциональных тестов печени; нечастые – холестаз⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; с неизвестной частотой – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частые – сыпь, гипергидроз; нечастые – буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь³; с неизвестной частотой – тяжелые кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)), акне, болезнь Шенлейна-Геноха.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечастые – мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; с неизвестной частотой – рабдомиолиз^{2**}, миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечастые – повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹; с неизвестной частотой – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень частые – флебит в месте введения¹; частые – боль в месте введения¹, воспаление в месте введения¹; нечастые – недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, усталость⁴.

Лабораторные исследования: нечастые – изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; с неизвестной частотой – повышение МНС, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

** Поскольку об этих реакциях сообщали добровольно и величина популяции пациентов не установлена, не всегда можно точно установить их частоту или причинную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более чем 1 миллиард пациенто-дней.*

*** В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин был назначен одновременно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).*

^{1,2,3,4} Об этих побочных реакциях сообщали только при применении препаратов кларитромицина в форме: 1 – порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий, 2 – таблеток пролонгированного действия, 3 – суспензии, 4 – таблеток немедленного высвобождения.

Ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Пациенты с нарушениями иммунной системы.

У больных СПИДом и других пациентов с нарушениями иммунной системы, которые применяли высокие дозы кларитромицина в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых пациентов, получавших кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту.

У этих пациентов с нарушениями иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя те показатели, которые выходят за пределы значительного аномального уровня (то есть крайней верхней или нижней границы) для определенного теста. По этому критерию, в 2–3 % этих пациентов, принимавших 1000 мг кларитромицина в сутки, наблюдалось значительное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У меньшего процента пациентов наблюдалось повышение уровня азота мочевины крови.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, 1 блистер в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.