

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛАЦИД®
(KLACID®)

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

5 мл готової суспензії містять кларитроміцину 125 або 250 мг;

допоміжні речовини: карбомери (карбопол 974Р), повідон К-90, гіпромелози фталат, олія рицинова, кремнію діоксид, мальтодекстрин, сахароза, титану діоксид (Е 171), ксантанова камедь, ароматизатор фруктовий комбінований, калію сорбат, кислота лимонна безводна.

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: *гранули* – легкоципучі гранули від білого до майже білого кольору з фруктовим ароматом; *готова суспензія* – непрозора суспензія від білого до майже білого кольору з фруктовим ароматом.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів.

Мікробіологія

Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу активність *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* має високу активність відносно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно проти *H. Pylori*, активність кларитроміцину вища при нейтральному рН, ніж при кислому рН. *In vitro* та *in vivo* дані свідчать про високу активність кларитроміцину проти клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і інші грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, нечутливі до кларитроміцину.

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів нижчезазначених мікроорганізмів.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

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

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

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

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: *H. Pylori*.

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

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

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

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus*.

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

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni*.

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

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

Тести на чутливість

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

При проведенні цих процедур висновок лабораторії «чутливість» вказує на те, що інфікуючий мікроорганізм, найімовірніше, 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 використовувати більш високі дози (про проміжну чутливість говорять також як про помірну чутливість).

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

Фармакокінетика.

Кларитроміцин швидко і добре всмоктується із травного тракту. Мікробіологічно активний 14-ОН-кларитроміцин утворюється при першому проходженні через печінку. При прийомі препарату з їжею початок всмоктування та утворення 14-ОН-кларитроміцину дещо затримується, але загальна біодоступність не змінюється. Хоча фармакокінетика кларитроміцину нелінійна, стабільні концентрації встановлюються протягом 2 послідовних днів прийому препарату.

Фармакокінетичні параметри після прийому п'ятої дози (суспензії кларитроміцину 250 мг) становили: C_{max} – 1,98 мкг/мл, AUC – 11,5 мкг·год/мл, T_{max} – 2,8 годин і $T_{1/2}$ – 3,2 години для кларитроміцину і 0,67 мкг/мл, 5,33 мкг·год/мл, 2,9 години і 4,9 години – для 14-ОН-кларитроміцину відповідно.

Концентрації кларитроміцину в тканинах організму у кілька разів вищі, ніж у сироватці крові. В тонзиллярній і легеневій тканинах спостерігаються підвищені концентрації кларитроміцину. Концентрації кларитроміцину в рідині середнього вуха перевищують концентрації в сироватці крові. Згідно з даними *in vitro* кларитроміцин зв'язується з білками плазми крові людини в середньому приблизно на 70 % при клінічно відповідних концентраціях від 0,45 до 4,5 мкг/мл. 14-ОН-кларитроміцин є основним метаболітом, що виділяється нирками, і становить приблизно 10–15 % прийнятої дози. Більша частина залишку дози виділяється з фекаліями, в основному із жовчю. 5–10 % вихідної речовини виділяється з фекаліями.

Рівноважні концентрації кларитроміцину у пацієнтів з порушенням функції печінки та у здорових добровольців не відрізняються, крім більш низьких концентрацій 14-ОН-кларитроміцину при печінковій дисфункції.

У пацієнтів з порушеною функцією нирок, які приймали 500 мг кларитроміцину, значення фармакокінетичних параметрів зростали відповідно до ступеня тяжкості ниркової недостатності.

Вік пацієнтів не впливає на фармакокінетичні параметри кларитроміцину.

У ВІЛ-інфікованих дітей при прийомі кларитроміцину у дозах 15–30 мг/кг/день (доза поділена на два прийоми) були більш високі концентрації кларитроміцину в плазмі крові і довший період напіввиведення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- Інфекції нижніх дихальних шляхів (наприклад бронхіт, гостра крупозна пневмонія, первинна атипова пневмонія) (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа.
- Гострий середній отит.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (такі як імпетиго, бешиха, фолікуліт, фурункульоз, інфіковані рани) (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість).
- Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату.

Одночасне застосування астемізолу, цизаприду, пімозиду, терфенадину (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та torsades de pointes), алкалоїдів ріжків, наприклад ерготаміну, дигідроерготаміну (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатину або симвастатину), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Вроджене або встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи torsades de pointes (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Електролітні порушення (гіпокаліємія або гіпомагніємія), через ризик подовження інтервалу QT.

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

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

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолазином.

Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин

Про підвищення рівнів цизаприду в сироватці крові повідомлялося у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, в тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsades de pointes. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно (див. «Протипоказання»). Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і torsades de pointes (див. «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при одночасному застосуванні кларитроміцину і терфенадину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2–3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відмічалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків

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

Пероральний мідазолам

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. У разі 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 симптомів міопатії.

Ломітапід

Одночасний прийом кларитроміцину з ломітапідом протипоказаний через можливість значного підвищення рівня трансаміназ (див. «Протипоказання»).

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 монітування плазмових рівнів індуктора CYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування CYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора CYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив нижчезазначених лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може бути потрібна 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.

Етравірін

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має пониженою активність проти *Mycobacterium avium complex* (MAC), загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування MAC слід розглянути доцільність 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 змінювались при одночасному застосуванні з флуконазолом. 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 спричиняло значне пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відмічалось повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідна корекція дози: для пацієнтів з CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. Для пацієнтів з $CL_{CR} < 30$ мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Кларитроміцин у дозах, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом із ритонавіром.

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

Вплив кларитроміцину на інші лікарські засоби.

Антиаритмічні засоби

Були постмаркетингові повідомлення про розвиток torsades de pointes при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується ЕКГ-моніторинг для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT у разі одночасного застосування кларитроміцину з цими препаратами. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

При одночасному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим СУР3А, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

СУР3А-пов'язані взаємодії

Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітора ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може спричинити підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, в свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і побічні ефекти. Слід бути обережним при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується CYP3A, у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же CYP3A-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин, ривароксабан, апіксабан), атипів антипсихотичні засоби (наприклад кветіапін), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відмічений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншими ізоферментами системи цитохрому P450.

Пероральні антикоагулянти прямої дії (ПАПД)

ПАПД дабігатран є субстратом ефлюксного переносника P-гр (P-глікопротеїну). Ривароксабан та апіксабан метаболізуються з участю CYP3A4 і також є субстратами P-гр. Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з цими препаратами, особливо пацієнтам із високим ризиком кровотечі (див. «Особливості застосування»).

Омепразол

Кларитроміцин (500 мг кожні 8 годин) застосовували у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) дорослим здоровим добровольцям. 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 з 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. Для таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним у разі його застосування з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Триазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасної корекції 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 СYP3A, включаючи триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином мало ймовірний.

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

Інші види взаємодій

Колхіцин. Колхіцин є субстратом СYP3A і ефлюксного переносника – Р-глікопротеїну (Р-gp). Відомо, що кларитроміцин і інші макроліди можуть пригнічувати СYP3A і Р-gp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Р-gp і/або СYP3A кларитроміцином може спричинити підвищення експозиції колхіцину. Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин. Дигоксин вважається субстратом ефлюксного переносника – Р-глікопротеїну (Р-gp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Р-gp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і дигоксину пригнічення Р-gp кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції дигоксину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин одночасно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин.

Одночасне пероральне застосування таблеток кларитроміцину і зидовудину у ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, але цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксіінозину у ВІЛ-інфікованих дітей не повідомлялося. Така взаємодія мало ймовірна у разі застосування кларитроміцину у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з 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. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) з атазанавіром (400 мг один раз на день), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має широкий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Дози кларитроміцину, вищі ніж 1000 мг на день, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СYP3A4 (такими як

верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися концентрації у плазмі як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, що отримували кларитроміцин і верапаміл одночасно, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, в зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати рівні ітраконазолу в плазмі крові та навпаки. У разі застосування ітраконазолу одночасно з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення ознак підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення AUC рівноважного стану і C_{max} саквінавіру на 177 % і 187 % порівняно з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувались 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 можливий вплив ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

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

Тривале застосування кларитроміцину, як і інших антибіотиків, може спричинювати надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід розпочати відповідну терапію.

Кларитроміцин виводиться головним чином печінкою. Тому слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки. Також слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції нирок.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

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

Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірнього до загрозуючого життю ступеня тяжкості повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору кишечника, що може призвести до надмірного росту *C. difficile*. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої

Clostridium difficile, повідомлялося через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. Тому лікування кларитроміцином слід припинити незалежно від терапевтичного показання. Необхідно провести мікробіологічний тест та почати відповідне лікування. Необхідно уникати введення антиперистальтичних засобів.

Колхіцин

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, такі як триазолам, внутрішньовенний або оромукозний мідазолам (див. «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. «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.

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією.
- Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кларитроміцин протипоказаний пацієнтам з гіпокаліємією або гіпомagneмією (див. «Протипоказання»).

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

Кларитроміцин протипоказаний пацієнтам із вродженим чи встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі (див. «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 зіставляти 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 тяжкості

Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, кожен з яких може бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У разі коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад у разі алергії), як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. На сьогодні 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 лікування пеніцилінами.

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 застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому СYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід звернути увагу на можливу перехресну резистентність між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндамицином.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення симптомів міопатії. У разі 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. «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 серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНВ та протромбіновий час.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з пероральними антикоагулянтами прямої дії, такими як дабігатран, ривароксабан та апіксабан, особливо пацієнтам із високим ризиком кровотечі (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

Препарат містить сахарозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості фруктози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або з недостатністю цукрази-ізомальтази не повинні застосовувати цей препарат. Необхідно також брати до уваги вміст сахарози, призначаючи цей препарат пацієнтам з цукровим діабетом.

Клацид[®], гранули для оральної суспензії, також містять олію рицинову, яка може викликати порушення з боку шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності не встановлена. На основі різних результатів, отриманих в ході досліджень на тваринах, та з досвіду застосування людині не можна виключати можливість побічного впливу на ембріофетальний розвиток. В ході деяких спостережних досліджень, які оцінювали вплив кларитроміцину протягом першого та другого триместрів, повідомлялося про підвищений ризик викидня порівняно з незастосуванням антибіотиків або застосуванням інших антибіотиків протягом цього ж періоду. Наявні епідеміологічні дослідження ризику значних вроджених вад розвитку через застосування макролідів, включаючи кларитроміцин, під час вагітності дають суперечливі результати. В зв'язку з цим при настанні вагітності кларитроміцин не слід застосовувати без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Годування груддю

Кларитроміцин виділяється у грудне молоко людини у малих кількостях. Було підраховано, що немовля, яке перебуває виключно на грудному вигодовуванні, отримує близько 1,7 % материнської дози кларитроміцину, скоригованої з урахуванням маси тіла матері.

Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю не була встановлена.

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

Дані про вплив відсутні. Однак слід брати до уваги можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судороги, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація тощо, що можуть вплинути на швидкість психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Для лікування немікобактеріальних інфекцій рекомендована доза Клациду® у формі суспензії для немовлят та дітей віком від 6 місяців до 12 років становить по 7,5 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза – по 500 мг 2 рази на добу. Тривалість лікування зазвичай становить 5–10 днів залежно від виду збудника та тяжкості перебігу захворювання. Суспензію застосовують незалежно від прийому їжі (можна приймати з молоком).

Таблиця 1

Дозування препарату залежно від маси тіла дитини (прийом 2 рази на добу)

Маса тіла* дитини (кг)	125 мг/5 мл		250 мг/5 мл	
	доза суспензії (мл) на 1 прийом	відповідає кларитроміцину (мг)	доза суспензії (мл) на 1 прийом	відповідає кларитроміцину (мг)
8 – 11	2,5 мл	62,5 мг	1,25 мл	62,5 мг
12 – 19	5,0 мл	125 мг	2,5 мл	125 мг
20 – 29	7,5 мл	187,5 мг	3,75 мл	187,5 мг
30 – 40	10,0 мл	250 мг	5,0 мл	250 мг

* Дітям з масою тіла до 8 кг дозу необхідно розраховувати на кілограм маси тіла (7,5 мг/кг 2 рази на добу).

Мікобактеріальні інфекції

Для лікування мікобактеріальних інфекцій у дітей рекомендована доза Клациду® у формі суспензії становить від 7,5 до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, залежно від індивідуальної клінічної оцінки лікарем стану пацієнта та тяжкості захворювання; при цьому не слід перевищувати максимальну дозу – по 500 мг 2 рази на добу.

Лікування продовжують доти, доки спостерігається клінічна ефективність від застосування препарату (може бути потрібним додавання інших антимикобактеріальних препаратів).

Таблиця 2

Дозування, що рекомендується для дітей з мікобактеріальною інфекцією, залежно від маси тіла

Маса тіла* дитини (кг)	кількість суспензії Клацид® 125 мг/5 мл (2 рази на добу)		кількість суспензії Клацид® 250 мг/5 мл (2 рази на добу)	
	7,5 мг/кг 2 рази на добу	15 мг/кг 2 рази на добу	7,5 мг/кг 2 рази на добу	15 мг/кг 2 рази на добу
8 – 11	2,5 мл	5 мл	1,25 мл	2,5 мл
12 – 19	5 мл	10 мл	2,5 мл	5 мл
20 – 29	7,5 мл	15 мл	3,75 мл	7,5 мл
30 – 40	10 мл	20 мл	5 мл	10 мл

* Дітям з масою тіла до 8 кг дозу необхідно розраховувати на кілограм маси тіла (7,5 – 15 мг/кг 2 рази на добу).

Дозування при нирковій недостатності

Дітям з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м² дозу Клациду® потрібно зменшити на 50 %, тобто до 250 мг 1 раз на добу або до 250 мг 2 рази на добу при більш тяжких інфекціях. У таких пацієнтів лікування повинно тривати не більше 14 днів.

Спосіб приготування суспензії.

Для приготування суспензії необхідно додати воду у флакон з гранулами до відмітки на ньому і струшувати до переходу всіх твердих часток у форму суспензії. За необхідності додати воду до вищевказаної відмітки. Уникати інтенсивного та/або тривалого струшування. Перед кожним застосуванням препарату слід струшувати флакон для відновлення суспензії.

Діти.

Клінічні дослідження застосування кларитроміцину у формі суспензії проводилися за участю дітей віком від 6 місяців до 12 років, тому кларитроміцин у формі суспензії призначають дітям віком від 6 місяців до 12 років.

Передозування.

Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів захворювання шлунково-кишкового тракту. В одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 г кларитроміцину, розвинулися зміни розумового стану, параноїдна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати шляхом негайного промивання шлунка та застосування симптоматичної терапії. Як і щодо інших макролідів, 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 не було виявлено суттєвої різниці у частоті побічних реакцій з боку травної системи між групами пацієнтів, у яких були наявні або відсутні мікобактеріальні інфекції.

Нижче представлено побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі суспензії. 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 $< 1/100$) та 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 і інвазії: нечасті – целюліт¹, кандидоз, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція; з невідомою частотою – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

Порушення з боку крові і лімфатичної системи: нечасті – лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинofilія⁴; з невідомою частотою – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

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

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

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

Порушення з боку центральної нервової системи: часті – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль; нечасті – втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

Порушення з боку органів слуху і лабіринтні порушення: 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.

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

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

Порушення 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.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: часті – висипання, гіпергідроз; нечасті – бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип³; 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.

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

Порушення 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, лихоманка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, стомленість⁴.

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

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

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

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

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

Пацієнти з порушенням імунної системи.

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

У дорослих пацієнтів, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ в сироватці крові. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті.

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

Термін придатності. 2 роки; готова суспензія у флаконі – 14 днів з моменту приготування.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. Флакон, що містить гранули для приготування 60 мл або 100 мл суспензії, з мірною ложечкою або мірним шприцом у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аббві С.р.л., Італія / AbbVie S.r.l., Italy.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія / S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy.