

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗИКЛАР 250
АЗИКЛАР 500
(AZICLAR 250
AZICLAR 500)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію лаурилсульфат, плівкове покриття (гідроксипропілметилцелюлоза, діамантовий синій (Е 133), поліетиленгліколь) (таблетки по 250 мг); лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію лаурилсульфат, плівкове покриття (гідроксипропілметилцелюлоза, тартразин (Е 102), поліетиленгліколь) (таблетки по 500 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору;

таблетки по 500 мг: довгасті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХJ 01F A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія зумовлена пригніченням білкового синтезу за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом чутливих бактерій. В основному діє бактеріостатично, але щодо окремих мікроорганізмів виявляє бактерицидний ефект. Препарат проявляє високу специфічну активність щодо широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Мінімальна пригнічувальна концентрація для кларитроміцину, зазвичай, вдвічі нижча, ніж для еритроміцину.

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

Мікробіологія

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів 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 не чутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: H. Pylori.

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

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

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

Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*.

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus*.

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

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni*.

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

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

Фармакокінетика. Кларитроміцин швидко і ефективно абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, головним чином, у тонкій кишці; зберігає активність у присутності шлункового соку; застосування разом з їжею злегка уповільнює абсорбцію, але не впливає на ступінь всмоктування. Біодоступність препарату – приблизно 55 %.

Метаболізується в печінці системою цитохрому P450 за участю ізоферменту CYP3A4 трьома основними способами (деметилуванням, гідроксилуванням і гідролізом) до 8 метаболітів. Приблизно 20 % препарату після абсорбції метаболізується з утворенням 14-гідроксикларитроміцину, який має подібну до кларитроміцину біологічну активність.

Кларитроміцин та його основний метаболіт широко розподіляються в тканинах і біологічних рідинах організму. Високі концентрації спостерігаються в слизовій оболонці носа, мигдаликах і тканинах легенів. Концентрації у тканинах вищі, ніж в циркулюючій крові, за рахунок високих внутрішньоклітинних концентрацій; легко проникає в лейкоцити та макрофаги; також проникає в слизову шлунка. Вміст кларитроміцину в слизовій оболонці та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом із омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

Максимальні концентрації кларитроміцину в сироватці крові досягаються через 2-3 години й становлять 1-2 мкг/мл після застосування в дозі 250 мг двічі на день та 3-4 мкг/мл після застосування в дозі 500 мг двічі на день. Приблизно 80 % препарату зв'язується з білками плазми. Період напіввиведення зростає з 2-4 годин після введення 250 мг кларитроміцину двічі на день до 5 годин після введення 500 мг препарату двічі на день. Період напіввиведення активного 14-гідроксиметаболіту коливається від 5 до 6 годин після введення 250 мг кларитроміцину двічі на день.

На 70 - 80 % виводиться з фекаліями, приблизно 20-30% – з сечею в незміненому вигляді. Ця частка збільшується при підвищенні дози препарату. При нирковій недостатності концентрація кларитроміцину в плазмі підвищується, якщо доза при цьому не знижується.

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).
- ☐ Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелюїд, фурункульоз, інфіковані рани).
- ☐ Гострі та хронічні одонтогенні інфекції.
- ☐ Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare* Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*

- Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кларитроміцину або до будь-якого компонента препарату, або до інших макролідних антибіотиків. 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 піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статиїни), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Наявність в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкових серцевих аритмій, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпокаліємія (продовження інтервалу QT).

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

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

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолацином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин метаболізується в печінці, де інгібує активність певних ензимів системи цитохрому P450. Відповідно може знижуватись метаболізм різних препаратів, які перетворюються за участю цих ензимів (таких як альпразолам, астемізол, терфенадин, цизаприд, пімозид, карбамазепін, гексобарбітал, бромокриптин, вальпроат, рифабутин, варфарин, дигоксин, алкалоїди ріжків, триазолам, мідазолам, метилпреднізолон, хінідин, силденафіл, дизопірамід, фенітоїн, циклоспорин, такролімус, зидовудин, теофілін, вінбластин). Це призводить до підвищення їх концентрації у сироватці; можуть виникати токсичні ефекти. Тому необхідний клінічний контроль, а у разі потреби – визначення концентрації у сироватці крові цих препаратів.

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

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин

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

Алкалоїди ріжків

Одночасне застосування кларитроміцину і *ерготаміну* або *дигідроерготаміну* асоціюється з ознаками гострого ерготизму, що характеризується вазоспазмом і ішемією кінцівок та інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

Лікарські засоби, що є індукторами СYP3A (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 плазмових рівнів індуктора СYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування СYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора СYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину 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 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 щодо різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через сумісне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин

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

Флюконазол

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

Ритонавір

Застосування ритонавіру й кларитроміцину призводить до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне.

При одночасному лікуванні *ритонавіром* концентрація кларитроміцину у сироватці крові підвищується, тому його не слід призначати у дозі більше 1 г на добу. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{CR} < 30$ мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %.

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

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Антиаритмічні засоби

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

СYP3A-пов'язані взаємодії

Сумісне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, своєю чергою, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткової концентрації лікарського засобу, що метаболізується CYP3A, для 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), 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 іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол

Застосування кларитроміцину в комбінації з *омепразолом* може призводити до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу, однак змінювати дозування не потрібно.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Існує ймовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (*силденафілу, тадалафілу і варденафілу*) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, внаслідок чого може бути потрібним зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін

Існує незначне, але статистично значуще 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 пацієнтів без CYP2D6 метаболізм відбувається через CYP3A та пригнічення CYP3A призводить до значного підвищення плазматичної концентрації толтеродину. У таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Триазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози.

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

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

Інші види взаємодій

Колхіцин

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

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Повідомлялося 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 застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

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

Фенітоїн та вальпроат

Існують повідомлення про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (зокрема з фенітоїном та вальпроатом). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) з атазанавіром (400 мг один раз на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводить до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів 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 CYP3A4 (наприклад з верапамілом, амлодипіном, дилтіаземом). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, що отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

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

Саквінавір

Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) із саквінавіром, 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 на 177 % і C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC і C_{max} кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовуються одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і 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 з ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином, особливо у пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок, збільшує токсичність останнього. Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину.

Кларитроміцин не впливає на ефективність пероральних контрацептивів.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины)

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

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно зі статинами. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу ефективну дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення симптомів міопатії. Під час постмаркетингового застосування були повідомлення про гіпоглікемію при одночасному застосуванні кларитроміцину і дизопіраміду, тому необхідний моніторинг рівня глюкози крові при одночасному застосуванні цих засобів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/ інсулін

При сумісному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглінід та репаглінід, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Аміноглікозиди.

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

Особливості застосування.

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

Тривале або повторне застосування кларитроміцину може призвести до розвитку суперінфекції, спричиненої нечутливими до препарату мікроорганізмами. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і почати відповідну терапію.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

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

Якщо під час лікування з'явилася виражена діарея, необхідно виключити можливість розвитку псевдомембранозного коліту. Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD), повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. Повідомлялося про посилення симптомів *myasthenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Препарат виводиться через печінку і нирками. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з печінковою недостатністю, з нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно знизити для всіх пацієнтів, що отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання»).

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

Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, гіпомагніємією, брадикардією (<50 уд/хв) або при сумісному застосуванні з іншими препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженим або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).

Пневмонія

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

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

Ці інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, які можуть бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. Якщо неможливо застосовувати 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 (таких як інфекції, спричинені *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), *acne vulgaris*, бешихове запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати

лікування пеніцилінами.

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

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому CYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Підвищена чутливість до кларитроміцину може проявлятися у пацієнтів, чутливих до лінкоміцину або кліндаміцину. Тому таким хворим препарат слід призначати з обережністю.

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/ інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (як наприклад, похідних сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід та розіглітазон, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії. У 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) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами. Слід проводити моніторинг вестибулярної та слухової функції під час та після лікування.

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактози або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування препарату у період вагітності та годування груддю не встановлена.

Застосування препарату можливе лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини. Кларитроміцин виділяється в грудне молоко, тому під час лікування годування груддю слід припинити.

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

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат рекомендується дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами, особливо на початку терапії або при зміні дозування. Слід зважати на можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судороги, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація та ін.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати цілими (не подрібнювати, не жувати), запиваючи рідиною. Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату, але може злегка уповільнювати цей процес.

Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована доза становить 250 мг кларитроміцину кожні 12 годин; при тяжких інфекціях дозу можна підвищити до 500 мг кожні 12 годин.

Зазвичай курс лікування становить 6 - 14 днів. Лікування повинно тривати щонайменше ще 2 дні після зникнення основних симптомів захворювання. Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально для кожного пацієнта.

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 два рази на день. Якщо протягом 3-4 тижнів лікування не спостерігається покращення клінічних ознак або бактеріологічних показників, доза кларитроміцину може бути підвищена до 1000 мг два рази на день.

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 антимикобактеріальними засобами.

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

Потрійна терапія (7–10 днів)

Кларитроміцин (500 мг) два рази на день слід застосовувати разом з амоксициліном 1000 мг два рази на день та омепразолом 20 мг на день упродовж 7–10 днів.

Потрійна терапія (10 днів)

Кларитроміцин (500 мг) два рази на день, ланзопразол 30 мг два рази на день та амоксицилін 1000 мг два рази на день упродовж 10 днів.

Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин (500 мг) три рази на день разом з омепразолом 40 мг один раз на день внутрішньо упродовж 14 днів, далі омепразол 20 мг або 40 мг один раз на день внутрішньо упродовж наступних 14 днів.

Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин (500 мг) три рази на день разом з ланзопразолом 60 мг один раз на день внутрішньо упродовж 14 днів. Може бути потрібним 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 та вісмуту цитрат.

Застосування пацієнтам літнього віку: як для дорослих.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю: для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) загальна добова доза повинна бути зменшена наполовину, тобто 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при 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. Передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, головний біль, гіпокаліємію, гіпоксемію. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі після прийому 8 грамів кларитроміцину розвинулися зміни розумового стану, паранормальна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія.

Лікування: специфічний антидот відсутній. Промивання шлунка, застосування активованого вугілля.

Відповідне симптоматичне лікування для підтримання функцій життєво важливих органів і систем. Як і у разі застосування інших макролідів, мало ймовірно, що гемодіаліз або перитонеальний діаліз можуть вплинути на рівень кларитроміцину в сироватці крові, тому проводити ці процедури не рекомендується.

У разі передозування слід припинити застосування кларитроміцину та розпочати відповідне симптоматичне лікування.

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.

Інфекції та інвазії: кандидоз ротової порожнини, вагінальна інфекція; псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма, целюліт¹, гастроентерит², інфекція³.

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

Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість; анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції¹.

Порушення з боку метаболізму і живлення: анорексія, зниження апетиту; гіпоглікемія у пацієнтів, які застосовують гіпоглікемічні препарати або інсулін.

Порушення з боку психіки: безсоння; тривожність; психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія, нервозність³, скрикування³.

Порушення з боку центральної нервової системи: дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку; запаморочення, сонливість, тремор; судоми, агезія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія, втрата свідомості¹, дискінезія¹.

Порушення з боку органів слуху і лабіринту: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах; оборотна втрата слуху.

Кардіальні порушення: подовження інтервалу QT, відчуття серцебиття; піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія, тріпотіння та мерехтіння шлуночків, екстасистоли¹, зупинка серця, фібриляція передсердь.

Судинні порушення: крововилив, вазодилатація¹.

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

Порушення з боку травної системи: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, езофагіт¹; гастрит, стоматит, глосит, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів, гастроезофагіальне рефлюксне захворювання, прокталгія.

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

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз; свербіж, кропив'янка, макулопапульозний висип³; синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, хвороба Шенлейна–Геноха, бульозний дерматит.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія; міопатія, м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, рабдоміоліз² (у деяких випадках виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (такими як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)).

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: підвищення креатиніну крові¹, підвищення сечовини крові¹, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нездужання, лихоманка, астенія, біль у грудях, озноб, стомленість.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін–глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові⁴; підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі, підвищення рівня азоту сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові.

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

Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк.

Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт, переважним чином у пацієнтів, які одночасно приймали рифабутин. Більшість реакцій були оборотними.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

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

Пацієнти з порушенням імунної системи.

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

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

Таблетки АЗИКЛАР 500 містять барвник тартазин (Е 102), який може викликати алергічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Назва та місцезнаходження виробника.

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Е-28, Опп. Фаср Брігед, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН – 410208, Індія.

Назва та місцезнаходження маркетингової компанії.

«Ананта Медікеар Лтд.».

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.