

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КЛАРИТРОМІЦИН-ДАРНИЦЯ (CLARITHROMYCIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: clarithromycin;

1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, кросповідон, натрію лаурилсульфат, тальк, кислота стеаринова, магнію стеарат, сепіфілм 752 білий, поліетиленгліколь 4000 (макрогол 4000).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

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, еризипелоїд, 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 відносно *H. pylori* є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН).

Противоказання.

Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків або до інших компонентів препарату. Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з наступних 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 (статиני), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); пероральний мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, які мали в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти з гіпокаліємією (ризик подовження інтервалу QT).

Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю. Одночасне застосування пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки кларитроміцину застосовувати внутрішньо, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води. Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність кларитроміцину.

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 і тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 днів.

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, дозу кларитроміцину можна підвищити до 1000 мг 2 рази на добу. Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених МАК, у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність препарату, що має медичне підтвердження. Кларитроміцин можна застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

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

Потрійна терапія (7-10 днів).

Кларитроміцин у дозі 500 мг 2 рази на добу слід застосовувати разом з амоксициліном у дозі 1000 мг 2 рази на добу та з омепразолом у дозі 20 мг на добу упродовж 7-10 днів.

Потрійна терапія (10 днів).

Кларитроміцин у дозі 500 мг 2 рази на добу, ланзопразол у дозі 30 мг 2 рази на добу та амоксицилін у дозі 1000 мг 2 рази на добу упродовж 10 днів.

Подвійна терапія (14 днів).

Кларитроміцин у дозі 500 мг 3 рази на добу разом з омепразолом у дозі 40 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж 14 днів, далі омепразол у дозі 20 мг або 40 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж наступних 14 днів.

Подвійна терапія (14 днів).

Кларитроміцин у дозі 500 мг 3 рази на добу разом з ланзопразолом у дозі 60 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж 14 днів. Може виникнути потреба у подальшому пригніченні секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.

Кларитроміцин також можна застосовувати у наступних терапевтичних схемах: кларитроміцин + тинідазол та омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин + метронідазол та омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин + тетрациклін, вісмуту субсаліцилат та ранітидин;

кларитроміцин + амоксицилін та ланзопразол;

кларитроміцин + ранітидин + вісмуту цитрат.

Застосування пацієнтам літнього віку як для дорослих.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю: для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу слід зменшити наполовину, наприклад 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при більш тяжких інфекціях. Для таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидоз ротової порожнини, вагінальна інфекція, гастроентерит, псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма, інфекція.

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму і харчування: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

З боку психіки: безсоння; тривожність, нервозність, скаржування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи: дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку, дискінезія, запаморочення, сонливість, тремор, судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія, втрата свідомості.

З боку органів слуху і лабіринту: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

Кардіальні порушення:зупинка серця, фібриляція передсердь, подовження інтервалуQT, екстрасистолия, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія(torsades de pointes),шлуночкова тахікардія.

Судинні порушення:вазодилатація, крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостінняастма, носова кровотеча, емболія судин легенів.

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

Порушення гепатобіліарної системивідхилення від норми функціональніх тестів печінки, холестаза, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковинивисипання, гіпергідроз, бульозний дерматит, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами(DRESS), акне, хвороба Шенляйна-Геноха.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:м'язові спазми, скелетно-м'язова ригідність, міалгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються з рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія.

З боку нирок і сечовидільної системипідвищення рівня креатиніну та сечовини в плазмі крові, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

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

Лабораторні дослідження:зміна співвідношення альбумін-глобулін, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

Повідомлялося про артралгію, ангіоневротичний набряк.

Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт переважно у пацієнтів, які одночасно приймали рифабутин. Більшість випадків 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 великі 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 вмістуАЛТ та АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті. У 2-3 % пацієнтів спостерігалось значне підвищення рівнівАЛТ та АСТ та значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У кількох пацієнтів спостерігалось підвищення вмісту сечовини крові.

Передозування.

Симптоми.

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

Лікування:промивання шлунка, симптоматична терапія. Як і у випадку з іншими макролідами, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена, тому препарат не слід застосовувати у цей період, за винятком випадків, коли користь від застосування для матері буде перевищувати ризик для плода.

Кларитроміцин проникає у грудне молоко, тому на час лікування слід припинити годування груддю.

Діти.

Дітям віком до 12 років слід застосовувати препарати кларитроміцину в іншій лікарській формі.

Особливості застосування.

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

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і розпочати відповідну терапію.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з 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. Ці порушення функції печінки можуть бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотними. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням.

Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів та симптомів гепатиту як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Про розвиток 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*, 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 слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок, оскільки кларитроміцин виводиться печінкою і нирками.

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 щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити для всіх пацієнтів, які 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 одночасному застосуванні з іншими препаратами, застосування яких асоціюється з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженим або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).

Пневмонія. Оскільки можливе існування резистентності *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У випадку 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 випадках, коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (алергія), в якості препаратів першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад, кліндаміцин. В даний час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, наприклад: інфекції, спричинені *Corynebacterium minutissimum* (сцитризма), *acne vulgaris*, бешихове запалення; та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами. У випадку розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS, хвороба Шенляйна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричинити виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід та розиглітазон, кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, 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. Поки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно регулярно контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины). Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, у свою чергу, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз.

Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування. Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно зі статинами. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Може бути розглянута можливість застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад, флувастатину).

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому СYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування будь-якої антимікробної терапії, у т.ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *C. difficile* може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликої кількості пацієнтів може розвинути резистентність мікроорганізмів *C. difficile* до кларитроміцину.

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

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

На даний час повідомлень немає. Проте при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку небажаних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

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

Підвищення рівнів *цизаприду*, *німозиду* та *терфенадину* у сироватці крові спостерігається при їх супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків *torsade de pointes*. Подібні ефекти відзначаються і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків. Одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціюється з появою ознак гострого ерготизму, що характеризується вазоспазмом та ішемією кінцівок та інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Вплив лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

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

Вплив інших лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифамбутин і рифапентин. Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифамбутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Флуконазол. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінюються при одночасному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір. Застосування ритонавіру та кларитроміцину призводить до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. Стах кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначається повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/доба, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити пацієнтам із порушенням функції нирок при застосуванні ритонавіру в якості фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

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

CYP3A-пов'язані взаємодії. Спільне застосування кларитроміцину, відомого інгібітору ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

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

Може знадобитися зміна дози і, у разі можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин. Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же самим CYP3A ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, циклостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (варфарин), пімозид, хінідин, рифамбутин, силденафіл, симвастатин,

такролімус, терфенадин, тріазолам і вінбластин, але цей список є неповним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол. Застосування кларитроміцину у комбінації з омепразолом призводить до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. 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. Існує імовірність збільшення плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін. Існує незначне, але статистично значуще збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин. Толтеродин головним чином метаболізується 2D6-ізоформою цитохрому P450 (CYP2D6). Однак у популяції пацієнтів без CYP2D6 метаболізм відбувається через CYP3A. У цій популяції пригнічення CYP3A призводить до значного підвищення плазмових концентрацій толтеродину. У таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Тріазолбензодіазепіни (альпразолам, мідазолам, тріазолам). Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг пацієнта для своєчасного коригування дози. Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

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

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 зменшити при одночасному застосуванні з кларитроміцином пацієнтам із нормальною нирковою та печінковою функцією. Одночасне 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 здатен пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосували 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 застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин. Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину у сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному застосуванні, цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиазину дітям не повідомлялося.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії.

Атазанавір. Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є

субстратами та інгібіторами СYP3A, приводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC 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 % у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Дози кларитроміцину вище ніж 1000 мг на добу не можна 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 (верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадикармії та лактоацидоз.

Ітраконазол. Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами СYP3A, у зв'язку з чим, кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо виявлення проявів або симптомів підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

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

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 проявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі за МІК еритроміцину. Кларитроміцин *in vitro* високоефективний щодо *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. pylori*, активність кларитроміцину є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН. *In vitro* та *in vivo* дані свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, нечутливі до кларитроміцину.

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

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

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

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

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

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до кларитроміцину.

Helicobacter pylori

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

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

Аеробні грамнегативні мікроорганізми*Bordetella pertussis, Pasteurella multocida.*

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми*Bacteriodes melaninogenicus.*

Інші мікроорганізми*Chlamydia trachomatis.*

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 catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. Pylori, Campylobacter spp.*

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

Фармакокінетика.

Кларитроміцин швидко і 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 незначною мірою затримує початок абсорбції кларитроміцину та утворення 14-гідроксиметаболіту. Фармакокінетика кларитроміцину нелінійна; проте рівноважна концентрація досягається у межах 2 днів застосування препарату. При застосуванні 250 мг 2 рази на добу 15-20 % незміненого препарату виводиться 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 % від застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно із жовчю. 5-10 % вихідної сполуки виявляється у фекаліях.

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

Концентрації кларитроміцину у тканинах у кілька разів перевищують концентрацію препарату у крові. Підвищені концентрації були виявлені як у тонзиллярній, так і в легеневій тканинах. Кларитроміцин при терапевтичних дозах на 80 % зв'язується з білками плазми крові.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею;
таблетки по 500 мг: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, довгастої форми, з двоопуклою поверхнею.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.