

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛАРИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ
(CLARITHROMYCIN-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: clarithromycin;

1 таблетка містить кларитроміцину (у перерахунку на 100 % речовину) 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова, тальк, магнію стеарат;

покриття «СелеКоат™» (гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди.

Код АТХ J01F A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай в 2 рази нижчі за МПК 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 штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія

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

β-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів не чутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: H. pylori.

Кларитроміцин активний *in vitro* щодо більшості штамів наступних 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*.

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 та добре абсорбується з травного тракту після перорального застосування препарату у формі таблеток. Мікробіологічно активний метаболіт 14-гідроксикларитроміцин утворюється шляхом метаболізму першого проходження. Кларитроміцин можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність таблеток кларитроміцину. Їжа незначно затримує початок абсорбції кларитроміцину та утворення 14-гідроксиметаболіту. Фармакокінетика кларитроміцину нелінійна; проте рівноважна концентрація досягається в межах 2 днів застосування препарату. При застосуванні 250 мг 2 рази на добу 15-20 % незміненого препарату виводиться з сечею. При дозі 500 мг 2 рази на добу виведення препарату з сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-гідроксикларитроміцин є основним метаболітом, що виводиться з сечею у кількості 10-15 % застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно із жовчю. 5-10 % вихідної сполуки виявляється в фекаліях.

При застосуванні 500 мг кларитроміцину 3 рази на добу концентрації кларитроміцину в плазмі крові підвищуються порівняно з такими при застосуванні дози 500 мг 2 рази на добу.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипична 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 проти *H. pylori* при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків або до інших компонентів препарату.

Однчасне 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 (*orsades de pointes*)), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз.

Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу.

Протипоказано пацієнтам, які мають в анамнезі подовження інтервалуQT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*orsades de pointes*).

Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалуQT).

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) з колхіцином.

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолозином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

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

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин

Підвищення рівнів цизаприду, 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 *orsade de pointes*. Подібні ефекти відмічалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків

Повідомлялося, що одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатиним або симвастатиним протипоказане, оскільки ці стати́ни значною мірою метаболізуються СYP3A4 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 стати́нів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатиним або симвастатиним необхідно припинити під час курсу лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими стати́нами. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі стати́нами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу стати́ну. Можливе застосування стати́ну, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак міопатії.

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 монітування плазматичних 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.

Нижче зазначено лікарські засоби, вплив яких на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічноактивного метаболіту.

Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і

14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин

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

Флуконазол

Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Застосування ритонавіру і кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. Максимальна концентрація (C_{max}) кларитроміцину підвищувалося на 31 %, мінімальна концентрація – на 182 % і площа під кривою «концентрація-час» (AUC) – на 77 %. Відмічалось повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г на добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

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

Були повідомлення про гіпоглікемію при одночасному застосуванні кларитроміцину і дизопіраміду, тому необхідний моніторинг рівня глюкози крові при одночасному застосуванні цих препаратів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

При сумісному 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

Спільне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СУР3А, і препарату, що головним чином метаболізується СУР3А, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, своєю чергою, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СУР3А, особливо якщо СУР3А-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СУР3А, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські засоби або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим СУР3А-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол

Застосування кларитроміцину в комбінації з омепразолом у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Існує ймовірність збільшення плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін

Результати досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще ($p \leq 0,05$) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин

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

Триазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

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.

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

Інші види взаємодій

Аміноглікозиди

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами.

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди можуть пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і /або CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів для 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.

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Pgp.

При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. П'вдомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій 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 дидеоксиазину дітям не повідомлялося.

Фенітоїн та вальпроат

Були повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (наприклад з фенітоїном та вальпроатом). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв, застосовуючи відповідну лікарську форму. Дози кларитроміцину, вищі ніж 1000 мг на добу, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СYP3A4 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

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

Саквінавір

Застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг 3 рази на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, у здорових добровольців призводило до збільшення АUC рівноважного стану саквінавіру на 177 % та C_{max} саквінавіру на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому АUC та C_{max} кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовують разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин.

Особливості застосування.

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

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

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай

оборотним. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів та симптомів гепатиту, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота. Про розвиток діареї від легкого ступеня до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile*, 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.

Кларитроміцин виводиться головним чином через печінку. Тому слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, а також із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.

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

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам.

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. 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 при наявності в анамнезі подовження інтервалу QT (у т. ч. вродженого) або зі шлуночковою аритмією в анамнезі.

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

Ці інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, які можуть бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У разі, коли неможливо застосувати β-лактамі антибіотики (наприклад при алергії), як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, такі як кліндаміцин. На цей час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин (наприклад інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, бешихового запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати пеніциліни.

У разі розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром лікарської гіперчутливості (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.

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

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане. 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 міопатії. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі

статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатину).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад похідних сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричинити виражену 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.

Допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Кларитроміцин виділяється в грудне молоко.

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

Дані про вплив відсутні. Однак перед керуванням автотранспортом або іншими механізмами необхідно враховувати можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг (1 таблетка) кожні 12 годин, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг (2 таблетки) кожні 12 годин. Зазвичай тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 днів.

Кларитроміцин-Астрафарм можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність кларитроміцину.

Лікування одонтогенних інфекцій.

Рекомендована доза становить 250 мг кожні 12 годин протягом 5 днів.

Застосування пацієнтам із мікобактеріальною інфекцією.

Початкова доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на добу. Якщо протягом 3-4 тижнів лікування не спостерігається покращення клінічних ознак або бактеріологічних показників, 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 антимикобактеріальними засобами.

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

Потрійна терапія (7-10 днів)

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

Потрійна терапія (10 днів)

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

Подвійна терапія (14 днів)

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

Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на добу разом з ланзопразолом 60 мг 1 раз на добу 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 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 впововину, наприклад 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при більш тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів.

Діти.

Дітям віком до 12 років слід застосовувати препарат у формі суспензії, оскільки застосування таблеток кларитроміцину дітям цього віку не вивчалось.

Передозування.

Симптоми. Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку травного тракту. У 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 за допомогою промивання шлунка та 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.

Інфекції та інвазії: кандидоз, інфекція, вагінальна інфекція, псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

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

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

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

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

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

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія (*orsades de pointes*), шлуночкова тахікардія, крововилив.

З боку травного тракту: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, стоматит, глосит, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки, холестаза, гепатит, підвищення рівня аланінтрансферази (АЛТ), аспартаттрансамінази (АСТ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТ), печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри: висипання; гіпергідроз; свербіж; кропив'янка; макулопапульозні висипання; синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз; медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS); акне; хвороба Шенлейна-Геноха.

З боку кістково-м'язової системи: м'язові спазми, міопатія.

З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нездужання, гарячка, астенія, біль у грудях, озноб, підвищена втомлюваність.

Лабораторні показники: підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення міжнародного нормалізованого відношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

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

Пацієнти з порушенням імунної системи.

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; 1 або 2 блістери в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

08132, Україна, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КЛАРИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ (CLARITHROMYCIN-ASTRAFARM)

Состав:

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка содержит кларитромицина (в пересчете на 100 % вещество) 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, повидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид колоидный безводный, кислота стеариновая, тальк, магния стеарат; покрытие «СелеКоат™» (гипромелоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 171)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого цвета.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка. Препарат проявляет высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные угнетающие концентрации (МУК) кларитромицина обычно в 2 раза ниже МУК эритромицина.

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

Микробиология

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике относительно большинства штаммов следующих микроорганизмов.

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

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

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

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

β-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

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

Helicobacter. H. pylori.

Кларитромицин активен *in vitro* относительно большинства штаммов следующих микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены.

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

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

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*.

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

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteriodes melaninogenicus*.

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

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

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

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

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

Фармакокинетика.

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток. Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема еды, так как еда не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. Еда незначительно задерживает начало абсорбции кларитромицина и образования 14-гидроксиметаболита. Фармакокинетика кларитромицина нелинейная; однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 дней применения препарата. При применении 250 мг 2 раза в сутки 15-20 % неизменного препарата выводится с мочой. При дозе 500 мг 2 раза в сутки введение препарата с мочой интенсивнее (приблизительно 36 %). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10-15 % применяемой дозы. Большая часть оставшейся дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5-10 % исходного соединения обнаруживается в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина 3 раза в сутки концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются по сравнению с такими при применении дозы 500 мг 2 раза в сутки.

Концентрации кларитромицина в тканях в несколько раз превышают концентрацию препарата в крови.

Повышенные концентрации были обнаружены как в тонзиллярной, так и в легочной тканях.

Кларитромицин при терапевтических дозах на 80 % связывается с белками плазмы крови.

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

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

– инфекции верхних дыхательных путей, то есть носоглотки (тонзиллит, фарингит), и инфекции придаточных пазух носа;

– инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, острая крупозная пневмония и первичная атипичная пневмония);

– инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипелоид, фурункулез, инфицированные раны);

– острые и хронические одонтогенные инфекции;

– диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;

– эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты (активность кларитромицина против *H. pylori* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH).

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или к другим компонентам препарата.

Одновременное применение кларитромицина и каких-либо из нижеперечисленных препаратов:

астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (так как это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*)), алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (так как это может привести к эрготоксичности), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), который в значительной степени метаболизируется СYP3A4 (ловастатин или симвастатин),

из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз.

Одновременное применение кларитромицина и перорального мидазолама.

Противопоказано пациентам, имеющим в анамнезе удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*).

Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).

Тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность.

Одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином.

Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение нижеперечисленных препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия.

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин

Повышение уровней цизаприда, пимозида и терфенадина в сыворотке крови наблюдалось при их сопутствующем применении с кларитромицином, что может вызвать удлинение интервала QT и появление аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и *torsade de pointes*. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи

Сообщалось, что одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с появлением признаков острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное назначение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано, так как эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса лечения. Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например флувастатина). Необходим мониторинг пациентов относительно выявления признаков миопатии.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

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

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

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

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

совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравиринем; однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Так как 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения MAC следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Флуконазол

Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не нужно.

Ритонавир

Применение ритонавира и кларитромицина приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. Максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина повышалась на 31 %, минимальная концентрация – на 182 % и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 77 %. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не нужно. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу кларитромицина необходимо снизить на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г в сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такую же коррекцию дозы следует проводить для пациентов с ухудшенной функцией почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

Антиаритмические средства

Существуют сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, которая возникла при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

Были сообщения о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы крови при одновременном применении этих препаратов.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

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

СYP3A-связанные взаимодействия

Совместное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента СYP3A, и препарата, который главным образом метаболизируется СYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или увеличить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций. Следует быть осторожными при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами – субстратами СYP3A, особенно если СYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например карбамазепин) и/или в значительной степени метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, которое метаболизируется СYP3A, для пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или допускается), что такие лекарственные средства или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СYP3A-изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не полный. Подобный

механизм взаимодействия обозначен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующиеся другим изоферментом системы цитохрома P450.

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теофиллин, карбамазепин

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

Толтеродин

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

Триазолбензодиазепины (например альпразолам, мидазолам, триазолам)

Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы.

Следует придерживаться таких же предупредительных мер при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Есть сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном

применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможное увеличение фармакологических эффектов со стороны центральной нервной системы.

Другие виды взаимодействия

Аминогликозиды

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами.

Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A и P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов для выявления клинических симптомов токсичности колхицина. Дозу колхицина необходимо снизить при одновременном применении с кларитромицином для пациентов с нормальной почечной и печеночной функцией. Совместное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью противопоказано.

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин может угнетать Pgp. При одновременном применении угнетение Pgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. Сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, которые применяли кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной

токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызывать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Так как кларитромицин может препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, следует придерживаться 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. Про таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиазина детям не сообщалось.

Фенитоин и вальпроат

Были сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются такими, которые метаболизируются СYP3A (например с фенитоином и вальпроатом). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Двухсторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), являющиеся субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70 % с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Так как кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 50 % для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин и на 75 % для пациентов с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин, применяя соответствующую лекарственную форму. Дозы кларитромицина, выше чем 1000 мг в сутки, не следует применять вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов

Из-за риска артериальной гипотензии с осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующихся СYP3A4 (такими как верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, которые применяли кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления проявлений или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки), являющиеся субстратами и ингибиторами СYP3A, у здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния саквинавира на 177 % и C_{\max} саквинавира на 187 % по сравнению с применением только саквинавира. При этом AUC и C_{\max} кларитромицина увеличивались приблизительно на 40 % по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в коррекции доз, если оба лекарственных средства применяют одновременно в течение ограниченного промежутка времени и в вышеприведенных дозах/лекарственных формах. Результаты исследований лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследований лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяют вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на

кларитромицин.

Особенности применения.

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

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызывать чрезмерный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

С осторожностью следует применять препарат пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Во время применения кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Это нарушение функции печени может быть тяжелой степени и обычно является обратимым. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая в основном ассоциировалась с серьезными основными болезнями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявления и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

О развитии диареи от легкой степени до псевдомембранозного колита с летальным исходом, вызванного *Clostridium difficile*, сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собирать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось даже через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов.

Кларитромицин выводится главным образом через печень. Поэтому следует быть осторожным при применении препарата пациентам с нарушением функции печени, а также со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с летальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности. Совместное применение кларитромицина с колхицином противопоказано.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензо-дiazепины, например триазолам, внутривенный мидазолам.

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами. Следует проводить мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения.

Из-за риска удлинения интервала QT следует с осторожностью применять кларитромицин пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, брадикардией (< 50 уд./мин) или при совместном применении с другими препаратами, которые ассоциируются с удлинением интервала QT. Кларитромицин нельзя применять пациентам при наличии в анамнезе удлинения интервала QT (в т. ч. врожденного) или с желудочковой аритмией в анамнезе.

Пневмония

Так как возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей от легкой к умеренной степени

Эти инфекции чаще вызванные микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые могут быть резистентными к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случае, когда невозможно применять β -лактамы антибиотики (например при аллергии), как препараты первого выбора можно применять другие антибиотики, такие как клиндамицин. На сегодня макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей (например инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, рожистого воспаления) и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, синдром лекарственной гиперчувствительности (DRESS), болезнь Шенлейна-Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин нужно применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4.

Следует принять во внимание возможную перекрестную резистентность между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Применение какой-либо антимикробной терапии, в т. ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к возникновению микробной резистентности. У небольшого количества пациентов может развиваться резистентность микроорганизмов *H. pylori* к кларитромицину.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и статинов.

Необходим мониторинг пациентов относительно проявления признаков миопатии. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например флувастатина).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты

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

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения кларитромицина в период беременности или кормления грудью не установлена. Не следует применять препарат в период беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск.

Кларитромицин выделяется в грудное молоко.

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

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом или другими механизмами необходимо учитывать возможное возникновение побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация.

Способ применения и дозы.

Рекомендованная доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг (1 таблетка) каждые 12 часов, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг (2 таблетки) каждые 12 часов. Обычно длительность лечения зависит от степени тяжести инфицирования и составляет от 6 до 14 дней.

Кларитромицин-Астрафарм можно применять независимо от приема еды, так как еда не влияет на биодоступность кларитромицина.

Лечение одонтогенных инфекций.

Рекомендованная доза составляет 250 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

Применение пациентам с микобактериальной инфекцией.

Начальная доза для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Если в течение 3-4 недель лечения не наблюдается улучшения клинических признаков или бактериологических показателей, дозу кларитромицина можно повысить до 1000 мг 2 раза в сутки.

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

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

Тройная терапия (7-10 дней)

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

Тройная терапия (10 дней)

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

Двойная терапия (14 дней)

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

Двойная терапия (14 дней)

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

Кларитромицин также применяли в таких терапевтических схемах:

кларитромицин + тинидазол и омепразол или лансопразол;

кларитромицин + метронидазол и омепразол или лансопразол;

кларитромицин + тетрациклин, висмута субсалицилат и ранитидин;

кларитромицин + амоксициллин и лансопразол;

кларитромицин + ранитидин висмута цитрат.

Применение пациентам пожилого возраста: как для взрослых.

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

Дети.

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

Передозировка.

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны пищеварительного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 г кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить при помощи промывания желудка и симптоматической терапии. Как и относительно других макролидов, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влиял на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции.

Наиболее частыми и наиболее распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков.

Инфекции и инвазии: кандидоз, инфекция, вагинальная инфекция, псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Со стороны системы крови: лейкопения, нейтропения, тромбоцитемия, эозинофилия, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма: анорексия, снижение аппетита, гипогликемия.

Со стороны психики: бессонница, тревожность, нервозность, психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны центральной нервной системы: дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, искажение вкуса, головокружение, сонливость, тремор, судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, аносмия, парестезия.

Со стороны органов слуха: головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, пируэтная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*), желудочковая тахикардия, кровоизлияние.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны гепатобилиарной системы: отклонения от нормы функциональных тестов печени, холестаза, гепатит, повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи: сыпь; гипергидроз; зуд; крапивница; макулопапулезная сыпь; синдром Стивенса-Джонсона; токсический эпидермальный некролиз; медикаментозная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS); акне; болезнь Шенлейна-Геноха.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечные спазмы, миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения: недомогание, лихорадка, астения, боль в груди, озноб, повышенная утомляемость.

Лабораторные показатели: повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение международного нормализованного соотношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

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

Пациенты с нарушениям иммунной системы.

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, которые применяли высокие дозы кларитромицина дольше, чем рекомендовано, для лечения микобактериальных инфекций, часто было тяжело отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, получающих кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, искажение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. Наблюдалось серьезное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ, аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, повышение содержания мочевины в крови.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 7 таблеток в блистере; 1 или 2 блистера в коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО «АСТРАФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места проведения деятельности.

08132, Украина, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.