

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 (Е 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 і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у 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 проявляють 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 у 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 % початкової сполуки виявляється у фекаліях.

При застосуванні 500 мг кларитроміцину 3 рази на добу концентрації кларитроміцину у 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 у слизову оболонку шлунка. Вміст кларитроміцину у слизовій оболонці та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом із омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія);
- 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.

Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з нижчезазначених препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*)), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз.

Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу.

Вроджене або встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*).

Кларитроміцин не слід призначати пацієнтам з електролітними порушеннями (гіпокаліємія або гіпомагніємія, через ризик подовження інтервалу QT).

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином.

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолазином.

Одночасний прийом Кларитроміцину та Ломітапіду протипоказаний.

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

Про підвищення рівня цизаприду у сироватці крові повідомляли у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, у тому числі шлуноркової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsades de pointes*. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно.

Повідомляли про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівня терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsades de pointes*. У ході дослідження у добровольців при одночасному застосуванні кларитроміцину і терфенадину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2-3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відзначалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів. *Алкалоїди ріжків*

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

Пероральний мідазолам

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC (площа під кривою «концентрація-час») мідазоламу збільшувалася у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Одночасне застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину протипоказане.

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статины)

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

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак міопатії.

Вплив інших 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 в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Нижче зазначені 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 у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто через одночасне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має 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

Одночасне застосування флуконазолу 200 мг на добу і кларитроміцину 500 мг 2 рази на добу у здорових добровольців призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину на 33 % та AUC – на 18 %.

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

Ритонавір

Дослідження показали, що одночасно застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. Максимальна концентрація (C_{max}) кларитроміцину підвищувалося на 31 %, мінімальна концентрація – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів із нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з кліренсом креатиніну (КК) 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (КК < 30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити 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

Пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин, ривароксабан, апіксабан)

Оральні антикоагулянти прямої дії (DOAC).

Дабігатран DOAC є субстратом для транспортувача витікання P-гр. Ривароксабан та апіксабан метаболізуються за допомогою CYP3A4, а також є субстратами для P-гр. Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з цими засобами, особливо пацієнтам з високим ризиком кровотеч

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 натеглінід і репаглінід, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

CYP3A-пов'язані взаємодії |

Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор 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/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські засоби або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим CYP3A-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, сиролімус, такролімус, терфенадин, тріазолам 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 імовірність 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.

Тріазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, тріазолам)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. При оромукозному шляху введення мідазоламу, при якому пресистемна елімінація препарату може виключатися, імовірно, буде спостерігатися взаємодія на зразок тієї, що спостерігається при внутрішньовенному введенні мідазоламу, а не при пероральному. Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи 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 ЦНС (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливе збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій

Аміноглікозиди

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

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і Р-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 зменшити 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 Р-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення

експозиції дигоксину. Повідомляли 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 спричиняти 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 повідомляли. Така взаємодія малоймовірна у разі застосування кларитроміцину у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат

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

Ломітапід

Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом протипоказане через потенційний потенціал для значного збільшення трансаміназ

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 CYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має 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 вище 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 CYP3A4 (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 CYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом із 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 CYP3A, у здорових добровольців призводило до збільшення AUC рівноважного стану саквінавіру на 177 % та $C_{\max}$ саквінавіру на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC та $C_{\max}$ кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати 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. Якщо саквінавір застосовувати 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 спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід розпочати відповідну терапію.

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

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Під час застосування кларитроміцину повідомляли 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 повідомляли 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 псевдомембранозного коліту від помірного до ступеня тяжкості, що загрожує життю, повідомляли при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї від легкого ступеня до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile*, повідомляли 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*, повідомляли навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. Тому лікування кларитроміцином слід припинити незалежно від терапевтичного показання. Необхідно провести мікробіологічний тест та розпочати відповідне лікування. Необхідно уникати застосування антиперистальтичних засобів.

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.

Повідомляли 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 тріазолбензодіазепіни, наприклад тріазолам, 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.

Серцево-судинні ускладнення

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що свідчить про ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалось при лікуванні макролідами, включаючи кларитроміцин (див. «Побічні реакції»). З огляду на те, що нижчезазначені ситуації можуть призвести до підвищеного ризику шлуночкових аритмій (включаючи *torsades de pointes*), кларитроміцин слід з обережністю застосовувати нижчезазначеним групам пацієнтів.

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю,

порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією (< 50 уд./хв).

- Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з гіпокаліємією.
- Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT.

Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, цизапридом, пімозидом і терфенадином протипоказане.

Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT, або зі шлуночковою аритмією в анамнезі.

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

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, тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS), хвороба Шенлейна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому 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 *H.*

pylori може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликої кількості пацієнтів може розвинути резистентність мікроорганізмів *H. pylori* до кларитроміцину.

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане. Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомляли про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак міопатії. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад похідних сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти 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. Поки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з пероральними антикоагулянтами прямої дії, такими як дабігатран, ривароксабан та апіксабан, особливо пацієнтам з високим ризиком кровотеч.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить натрію кроскармелозу. Якщо пацієнти, які перебувають на натрій-контрольованій дієті, приймають по 2 таблетки (по 500 мг) препарату 1 раз на добу, необхідно брати до уваги загальну кількість натрію (сумарно 30,6 мг в одній дозі).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кларитроміцину під час вагітності не встановлена. На основі різноманітних результатів, отриманих в ході досліджень на тваринах та досвіду на людях, неможливо виключити можливість несприятливого впливу на ембріофетальний розвиток. Деякі обсерваційні дослідження, що оцінювали вплив кларитроміцину протягом першого та другого триместру, повідомляли про підвищений ризик викидня порівняно з відсутністю застосування антибіотиків чи інших антибіотиків протягом того ж періоду. Наявні епідеміологічні дослідження щодо ризику серйозних вроджених вад розвитку з використанням макролідів, включаючи кларитроміцин під час вагітності, дають суперечливі результати. Тому застосування під час вагітності не рекомендується без ретельного зважування користі та ризику.

Грудне вигодовування

Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю немовлят не встановлена. Кларитроміцин виділяється у грудне молоко людини у невеликих кількостях. Було підраховано, що немовля, яке перебуває виключно на грудному вигодовуванні, отримує приблизно 1,7% коригованої вагою матері дози кларитроміцину.

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 антимікобактеріальними засобами.

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

Потрійна терапія (7-10 днів)

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

Потрійна терапія (10 днів)

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

Подвійна терапія (14 днів)

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

Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на добу разом 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.

Препарат застосовують дітям віком від 12 років. Застосування таблеток кларитроміцину дітям віком до 12 років не вивчали. Дітям віком до 12 років кларитроміцин застосовують у формі суспензії.

Передозування.

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

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати 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 з відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків.

Нижче представлені побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину. Побічні реакції розподілені за такою частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), частота невідома* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; частоту визначити неможливо з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

Інфекції та інвазії: нечасто – целюліт¹, кандидоз, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція; частота невідома – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

З боку системи крові: нечасто – лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинофілія⁴; частота невідома – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: нечасто – анафілактоїдні¹ реакції, гіперчутливість; частота невідома – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму: нечасто – анорексія, зниження апетиту; частота невідома – гіпоглікемія.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність³; частота невідома – психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи: часто – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль; нечасто – втрата свідомості¹, дискінезія¹, спотворення смаку, запаморочення, сонливість, тремор; частота невідома – судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку органів слуху: нечасто – вертиго, погіршення слуху, дзвін у вухах; частота невідома – втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: часто – вазодилатація¹; нечасто – зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстрасистоли¹, відчуття серцебиття; частота невідома – піруетна шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), шлуночкова тахікардія, крововилив, фібриляція шлуночків.

З боку дихальної системи: нечасто – астма¹, носова кровотеча², емболія судин легенів¹.

З боку травного тракту: часто – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасто – езофагіт¹, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; частота невідома – гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку гепатобіліарної системи: часто – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасто – холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня аланінтрансферази (АЛТ), аспартаттрансaminaзи (АСТ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТ); частота невідома – печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри: часто – висипання, гіпергідроз; нечасто – бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макулопапульозні висипання³; частота невідома – тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS)); акне; хвороба Шенлейна-Геноха.

З боку кістково-м'язової системи: нечасто – м'язові спазми³, кістково-м'язова ригідність¹, міалгія²; частота невідома – рабдоміоліз^{2**}, міопатія.

З боку сечовидільної системи: нечасто – підвищення рівня креатиніну крові¹, підвищення рівня сечовини крові¹; частота невідома – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нечасто – нездужання⁴, гарячка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, підвищена втомлюваність⁴.

Лабораторні показники: нечасто – зміна співвідношення альбумін-глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові⁴; частота невідома – підвищення міжнародного нормалізованого відношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

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

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

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

Очікується, що 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.

У цих пацієнтів з порушенням імунної системи проводили оцінку лабораторних показників,

аналізуючи ті показники, що виходять за межі значного аномального рівня (тобто крайньої верхньої або нижньої межі) для визначеного тесту. За цим критерієм, у 2–3 % пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалось значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів азоту сечовини в крові.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

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 адреса місця провадження його діяльності.

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