ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛАРИТРОМІЦИН-МБ

(CLARITHROMYCIN-MB)

_

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

1 флакон містить кларитроміцину 500 мг;

допоміжні речовини: кислота лактобіонова, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів.

Мікробіологія

Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв’язуванням з 5OS-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат проявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний відносно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. Pylori*, активність кларитроміцину е вищою при нейтральному pH, ніж при кислому pH. *In vitro* та *in vivo* дані свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали,

що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

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

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

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

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

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

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: *H. pylori.*

Кларитроміцин активний *in vitro* відносно більшості штамів нижчезазначених мікроорганізмів, однак клінічна значущість цих даних невідома, ефективність та безпека його застосування у контрольованих клінічних дослідженнях не встановлені.

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

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

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteroides 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 така ж або в 1-2 рази слабша, ніж материнської субстанції, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція та її основний метаболіт

проявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Тести на чутливість

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

При проведенні цих процедур висновок лабораторії про чутливість вказує на те, що інфікуючий мікроорганізм, найімовірніше, відповість на терапію. Висновок «резистентний» вказує на те, що інфікуючий мікроорганізм, найімовірніше, не відповість на терапію. Висновок «проміжна чутливість» говорить про те, що терапевтичний ефект даного препарату може бути сумнівним або ж мікроорганізм буде чутливим, якщо використовувати більш високі дози (про проміжну чутливість говорять також як про помірну чутливість).

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

Фармакокінетика.

Розподіл, біотрансформація і виведення

Здорові добровольці

Максимальна концентрація (C_{max}) кларитроміцину становить від 5,16 мкг/мл до 9,40 мкг/мл після інфузії 500 мг і 1000 мг кларитроміцину протягом 1 години відповідно. C_{max} 14-ОН-кларитроміцину становить від 0,66 мкг/мл після інфузії 500 мг до 1,06 мкг/мл після введення 1000 мг кларитроміцину протягом 1 години. Кінцевий період напіввиведення кларитроміцину із плазми крові залежить від дози препарату та становить від 3,8 години до 4,5 години після введення доз 500 мг і 1000 мг протягом 1 години відповідно. Період напіввиведення 14-ОН-кларитроміцину із плазми крові демонструє помірне дозозалежне збільшення при підвищенні доз і становить від 7,3 години до 9,3 години після введення доз 500 мг і 1000 мг протягом 1 години відповідно. Значення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) кларитроміцину зі збільшенням дози збільшувалися непропорційно, тобто спостерігалась нелінійна залежність значень AUC від 22,29 год•мкг/мл до 53,26 год•мкг/мл після введення доз 500 мг і 1000 мг протягом 1 години відповідно. Значення AUC 14-ОН-кларитроміцину знаходились у межах від 8,16 год•мкг/мл до 14,76 год•мкг/мл після введення доз 500 мг і 1000 мг протягом 1 години відповідно.

При багаторазовому введенні (з 12-годинним інтервалом) C_{max} рівноважного стану кларитроміцину збільшується з 5,5 мкг/мл після інфузії дози 500 мг до 8,6 мкг/мл після інфузії дози 750 мг. Видимий кінцевий період напіввиведення становить 5,3 години та 4,8 години після інфузії доз 500 мг і 750 мг протягом 1 години відповідно. C_{max} рівноважного стану 14-ОН-кларитроміцину збільшується з 1,02 мкг/мл після інфузії дози 500 мг до 1,37 мкг/мл після інфузії дози 750 мг. Кінцеві періоди напіввиведення цього метаболіту становлять 7,9 години та 5,4 години після інфузії доз 500 мг і 750 мг відповідно. Залежності від дози не було виявлено.

Пацієнти

Кларитроміцин та його основний активний 14-ОН-метаболіт добре розподіляються по всіх тканинах та рідких середовищах організму. Концентрація у тканинах, як правило, у декілька разів вища, ніж у сироватці крові. Найбільша концентрація реєструвалася у печінці та легенях. Нижче наведено приклади значень концентрації у тканинах та в сироватці крові.

КОНЦЕНТРАЦІЯ (після введення 250 мг через кожні 12 годин)		
Вид тканини	Тканина (мкг/г)	Сироватка крові (мкг/мл)
Мигдалики	1,6	0,8
Легені	8,8	1,7

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами, при необхідності застосування парентеральної терапії:

- Інфекції верхніх дихальних шляхів.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість).
- Інфекції шкіри і м’яких тканин (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість).
- Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*, локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii,* зокрема у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків або до будь-яких допоміжних компонентів препарату (див. розділ «Склад»).

Супутнє застосування кларитроміцину та будь-якого з таких препаратів: астемізол, цизаприд, домперидон, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та torsades de pointes), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), – через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Вроджене або встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в

анамнезі, включаючи torsades de pointes (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолазином.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Цизаприд, пімозид, домперидон, астемізол, терфенадин

Повідомляли про підвищення рівнів цизаприду у сироватці крові у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsades de pointes. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно (див. «Протипоказання»).

Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і torsades de pointes (див. «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при одночасному застосуванні кларитроміцину і терфенадину спостерігалося підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2-3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело до якогось клінічно видимого ефекту. Подібні явища відзначалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків

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

Пероральний мідазолам

При пероральному застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 7 разів. Одночасне застосування перорального

мідазоламу і кларитроміцину протипоказане (див. «Протипоказання»).

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

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

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

Ломітапід

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

Вплив інших лікарських засобів на кларитроміцин.

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

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

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому Р450, 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 відносно різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через одночасне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому Р450.

Етравірин

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак концентрації активного метаболіту

14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має знижену активність проти *Mycobacterium avium complex (MAC)*, загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування МАС слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

Флуконазол

Одночасне застосування флуконазолу 200 мг на добу і кларитроміцину 500 мг 2 рази на добу у 21 здорового добровольця призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Фармакокінетичне дослідження показало, що одночасне застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалася на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину пацієнтам з нормальною функцією нирок не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{CR} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %, для пацієнтів з CL_{CR} < 30 мл/хв дозу кларитроміцину слід зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

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

Вплив кларитроміцину на інші лікарські засоби.

Антиаритмічні засоби

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

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

При одночасному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як 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 підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і побічні реакції. 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 екстенсивно метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, у разі можливості - ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується CYP3A, у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же CYP3A-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин, ривароксабан, апіксабан), атипові антипсихотичні засоби (наприклад кветіапін), 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 іншими ізоферментами системи цитохрому P450.

Пероральні антикоагулянти прямої дії (ПАПД)

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

Омепразол

Кларитроміцин (500 мг кожні 8 годин) застосовували у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) дорослим здоровим добровольцям. Рівноважні концентрації омепразолу у плазмі крові підвищувалися ($C_{max,}$ $AUC_{0-24\,i}$ $t_{1/2}$ підвищувалися на 30 %, 89 % і 34 % відповідно) при одночасному застосуванні кларитроміцину. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення pH шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при одночасному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Кожен із цих інгібіторів фосфодіестерази метаболізується (принаймні частково) з участю CYP3A, а CYP3A може інгібуватися одночасно прийнятим кларитроміцином. Одночасний прийом кларитроміцину з силденафілом, тадалафілом або варденафілом може призводити до збільшення експозиції інгібітора фосфодіестерази, тому слід розглядати питання про зниження дози силденафілу, тадалафілу або варденафілу.

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще ($p \leq 0,05$) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну 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 толтеродинуу може бути необхідним у разі його застосування з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Тріазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, тріазолам)

При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза. 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, більш імовірно, що 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 та альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоймовірний.

Є постмаркетингові повідомлення про медикаментозну взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (ЦНС), таких як сонливість і сплутаність свідомості, при одночасному застосуванні кларитроміцину і тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, зважаючи на можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A та ефлюксного переносника – Р-глікопротеїну (P-gp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди можуть пригнічувати CYP3A і P-gp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення P-gp та/або CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Одночасне застосування кларитроміцину і колхіцину протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин

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

Зидовудин

Одночасне пероральне застосування таблеток кларитроміцину і зидовудину у ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, але цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при

застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксіінозину у ВІЛ-інфікованих дітей не повідомлялося. Така взаємодія малоймовірна у разі застосування кларитроміцину шляхом внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат

Були як спонтанні повідомлення, так і публікації про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (наприклад фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їхніх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) з атазанавіром (400 мг один раз на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-OH-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має широкий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв, використовуючи відповідну форму випуску кларитроміцину. 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 (наприклад з верапамілом, амлодипіном, дилтіаземом). При взаємодії можуть підвищуватися концентрації у плазмі як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин і верапаміл одночасно, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадиаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

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

Саквінавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення AUC рівноважного стану і C_{max} саквінавіру на 177 % і 187 % порівняно з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу у досліджених дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із

застосуванням м’яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливий вплив ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Пацієнтів, які приймають пероральні контрацептиви, необхідно попередити, що у разі появи діареї, блювання чи проривної кровотечі можлива відсутність дії контрацептивних засобів.

Особливості застосування.

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

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

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

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

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

Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірного ступеня тяжкості до такого, що загрожує життю, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору кишечнику, що може призвести до надмірного росту *C. difficile.* Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile,* у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, повідомлялося через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. У разі виникнення псевдомембранозного коліту необхідно припинити лікування кларитроміцином незалежно від показань. Необхідно провести мікробіологічне тестування та розпочати адекватне лікування. Слід уникати препаратів, що інгібують перистальтику.

Колхіцин

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

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та тріазолбензодіазепіни, такі як тріазолам, внутрішньовенний або оромукозний мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцево-судинні ускладнення

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

· пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією;

· пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з гіпокаліємією або гіпомагніємією (див. «Протипоказання»).

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

Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження, що вивчають ризик розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів, показали мінливі результати. В ході деяких спостережних досліджень виявлено рідкий короткостроковий ризик розвитку аритмії, інфаркту міокарда та смертності від серцево-судинних захворювань, пов’язаний із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Врахування цих результатів слід порівнювати з перевагами лікування при призначенні кларитроміцину.

Пневмонія

З огляду на те, що розвивається резистентність *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У разі госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

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

Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes,* кожен з яких може бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. Якщо неможливо застосувати бета-лактамні антибіотики (наприклад при

алергії), як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. На сьогодні макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, наприклад інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, бешихового запалення, та у ситуаціях, коли не можна застосовувати 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 Шенляйна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому CYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статини)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. Повідомляли про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину і статинів. Необхідний моніторинг стану пацієнтів для виявлення можливих ознак і симптомів міопатії. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути не можна, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатину) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Одночасне застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (таких як похідні сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

При одночасному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик 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.

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

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на флакон, тобто він практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Годування груддю

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

Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю не була встановлена.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Для дорослих пацієнтів середня доза становить 500 мг 2 рази на добу з інтервалом 12 годин у вигляді внутрішньовенної тривалої (протягом 60 хвилин) інфузії після розведення препарату в необхідному інфузійному розчині.

Дозування для дітей віком від 12 років таке ж, як і для дорослих.

КЛАРИТРОМІЦИН-МБ не застосовувати для болюсного або внутрішньом'язового введення.

Застосування пацієнтам з мікобактеріальною інфекцією.

Дорослим хворим з локалізованими і дисемінованими мікобактеріальними інфекціями, що спричинені *M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii,* рекомендована доза кларитроміцину становить 1 г на добу, розподілена на дві рівні дози.

Лікування продовжувати протягом 2–5 днів залежно від тяжкості стану хворого, а потім якщо це можливо переходити на прийом препарату для перорального застосування.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю: пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу кларитроміцину слід зменшити до половини звичайної рекомендованої дози.

Приготування інфузійного розчину.

1. Підготувати початковий розчин лікарського засобу КЛАРИТРОМІЦИНУ-МБ для внутрішньовенного введення, додаючи 10 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон з 500 мг кларитроміцину. Застосовувати тільки стерильну воду для ін'єкцій, оскільки інші розчинники можуть спричинити утворення осаду. Не застосовувати розчинники, що містять консерванти або неорганічні солі. Примітка: при розведенні, як описано вище, розчин містить ефективний антимікробний консервант; 1 мл розчину містить 50 мг кларитроміцину.

Хімічна та фізична стабільність зберігається протягом 48 годин при температурі 5 °С та 24 години при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору розведений препарат слід застосовувати негайно. Якщо його не буде негайно застосовано, необхідно забезпечити його зберігання в асептичних умовах зазвичай не довше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, окрім випадків, коли розведення відбулося у контрольованих та валідованих асептичних умовах (відповідальність за час та умови зберігання несе користувач).

2. Перед введенням початковий розчин лікарського засобу КЛАРИТРОМІЦИНУ-МБ (500 мг у 10 мл води для ін'єкцій) слід розвести мінімум у 250 мл одного з таких розчинників: 5 % розчин глюкози в лактатному розчині Рінгера, 5 % розчин глюкози, лактатний розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози в 0,3 % розчині натрію хлориду, Нормосол-М у 5 % розчині глюкози, Нормосол-R у 5 % розчині глюкози, 5 % розчин глюкози в 0,45 % розчині натрію хлориду та 0,9 % розчин натрію хлориду.

Хімічна та фізична стабільність зберігається протягом 48 годин при температурі 5 °С та 6 годин при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору, приготований розчин слід негайно використати. Якщо розчин не буде використаний негайно, слід забезпечити його зберігання в асептичних умовах зазвичай не довше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, окрім випадків, коли розведення відбулося у контрольованих та валідованих асептичних умовах (відповідальність за час та умови зберігання несе користувач).

Жодні ліки або реагенти не можна додавати до інфузійного розчину лікарського засобу КЛАРИТРОМІЦИНУ-МБ, поки не буде визначено їхній вплив на хімічну та фізичну стабільність розчину антибіотика.

Діти.

Даних щодо рекомендацій стосовно режиму дозування для внутрішньовенного застосування кларитроміцину дітям віком до 12-ти років недостатньо, тому застосування даної лікарської форми дітям цієї вікової групи не рекомендовано. Таким пацієнтам слід застосовувати кларитроміцин у формі гранул для оральної суспензії.

Дозування для дітей віком від 12 років таке ж, як і для дорослих.

Передозування.

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

Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином при застосуванні всередину може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 г кларитроміцину, розвинулися зміни розумового стану, параноїдальна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою елімінаційних заходів та симптоматичної терапії. Як і щодо інших макролідів, малоймовірно, що гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливають на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

Побічні реакції.

Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином у дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. Під час клінічних досліджень не було виявлено суттєвої різниці у частоті цих побічних реакцій з боку травної системи між групами пацієнтів, у яких були наявні або відсутні мікобактеріальні інфекції.

Нижче наведено побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі порошку ліофілізованого. Побічні реакції, що принаймні можливо пов’язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до ˂1/10), нечасто (≥1/1000 до ˂1/100) і частота невідома* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; не можна визначити частоту з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

Інфекції та інвазії: нечасто – целюліт[1], кандидоз, гастроентерит[2], інфекція[3], вагінальна інфекція; частота невідома – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

З боку крові і лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, нейтропенія[4], тромбоцитемія[3], еозинофілія[4]; частота невідома – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: нечасто – анафілактоїдні реакції[1], гіперчутливість; частота невідома – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму і харчування: нечасто – анорексія, зменшення апетиту; частота невідома – гіпоглікемія.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність[3]; 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 свідомості[1], дискінезія[1], запаморочення, сонливість, тремор; частота невідома – судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

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

Кардіальні порушення: нечасто – зупинка серця[1], фібриляція передсердь[1], подовження інтервалу QT, екстрасистоли[1], відчуття серцебиття; частота невідома – torsades de pointes, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

Судинні порушення: часто – вазодилатація[1]; частота невідома – крововилив.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – астма[1], носова кровотеча[2], емболія судин легенів[1].

З боку травної системи: часто – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасто – езофагіт[1], гастроезофагеальна рефлюксна хвороба[2], гастрит, прокталгія[2], стоматит, глосит, здуття живота[4], 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 – холестаз[4], гепатит[4], підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ[4]; частота невідома – печінкова недостатність, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – висипання, гіпергідроз; нечасто – бульозний дерматит[1], свербіж, кропив’янка, макулопапульозний висип[3]; 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 Шенляйна-Геноха.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – м’язові спазми[3], скелетно-м’язова ригідність[1], міалгія[2]; частота невідома – рабдоміоліз[2**], міопатія.

З боку нирок і сечовидільної системи: нечасто – підвищення креатиніну крові[1], підвищення сечовини крові[1]; частота невідома – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже часто – флебіт у місці введення[1]; часто – біль у місці введення[1], запалення у місці введення[1]; нечасто – нездужання[4], гарячка[3], астенія, біль у грудях[4], озноб[4], стомленість[4].

Лабораторні дослідження: нечасто – зміна співвідношення альбумін-глобулін[1], підвищення рівня лужної фосфатази в крові[4], підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові[4]; частота невідома – підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

* Частота невідома, оскільки про ці реакції надходили добровільні повідомлення від популяції пацієнтів невстановленої чисельності. Не завжди можна точно встановити їхню частоту або причинний зв’язок з прийомом препарату. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більш ніж 1 мільярд пацієнто-днів.

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

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

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

Пацієнти з порушенням імунної системи.

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

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

У цих пацієнтів з порушенням імунної системи аналізували ті лабораторні показники, що виходять за межі значного аномального рівня (тобто крайньої верхньої або нижньої межі) для визначеного тесту. Базуючись на цьому критерії, у 2-3 % цих пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалося значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалося підвищення рівнів азоту сечовини у крові.

Термін придатності. 2 роки.

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

Несумісність. Для приготування початкового розчину застосовувати тільки стерильну воду для ін'єкцій, оскільки інші розчинники можуть спричинити утворення осаду. Не застосовувати розчинники, що містять консерванти або неорганічні солі. Жодні ліки чи реагенти не можна додавати до інфузійного розчину лікарського засобу КЛАРИТРОМІЦИН-МБ, поки не буде визначено їхній вплив на хімічну та фізичну стабільність розчину антибіотика.

Упаковка. По 1 флакону у пластиковому блістері. По одному блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ІММАКУЛ ЛАЙФСАЙЄНСИЗ ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД

IMMACULE LIFESCIENCES PRIVATE LIMITED

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вілледжж Тантевал, Ропар Роад, Налагар, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія

Village Thanthewal, Ropar Road, Nalagarh, District Solan, Himachal Pradesh, IN 174101, India

Заявник.

М.БІОТЕК ЛІМІТЕД

M.BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom