ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОРАДРО

(ORADRO)

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 101), целюлоза мікрокристалічна (тип 102), натрію кроскармелоза, повідон К30, полісорбат 80, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль прежелатинізований, тальк, магнію стеарат, кислота стеаринова; *плівкова оболонка:* Opadry yellow II 85F32085 (спирт полівініловий частково гідролізований, макрогол, титану діоксид (Е 171), тальк, хіноліновий жовтий алюмінієвий лак (Е 104), заліза оксид жовтий (Е 172), сансет жовтий FCF алюмінієвий лак (Е 110)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з розподільною рискою з однієї сторони.

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 5OS-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Виявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК) кларитроміцину зазвичай у 2 рази нижча за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний проти *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumonie*. Діє бактерицидно щодо *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); активність кларитроміцину при нейтральному pH є вищою, ніж при кислому pH. 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.

Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці щодо 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 не чутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: *H. Pylori.*

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

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

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

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus.*

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 у 1–2 рази слабша за материнську субстанцію, за винятком *Haemophilus influenzae*, проти якого ефективність метаболіту у 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція та її основний метаболіт виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *Haemophilus influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Тести на чутливість

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

При проведенні цих процедур висновок лабораторії «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 лікарського засобу може бути сумнівним або ж мікроорганізм буде чутливим, якщо застосовувати 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 та проміжної чутливості.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування кларитроміцин швидко та добре абсорбується із травного тракту. Їжа незначно затримує початок абсорбції кларитроміцину та утворення 14-гідроксиметаболіту, проте не впливає на біодоступність. Кларитроміцин можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Мікробіологічно активний метаболіт 14-гідроксикларитроміцин утворюється шляхом метаболізму першого проходження.

Кларитроміцин при терапевтичних дозах на 80 % зв’язується з білками плазми крові. Фармакокінетика кларитроміцину нелінійна, проте рівноважна концентрація досягається в межах 2 діб застосування кларитроміцину. При застосуванні в дозі 500 мг 3 рази на добу концентрація кларитроміцину в плазмі крові підвищується порівняно з такою при застосуванні в дозі 500 мг 2 рази на добу. Концентрація кларитроміцину в тканинах у кілька разів перевищує його концентрацію у крові. Підвищена концентрація була виявлена як у тонзилярній, так і в легеневій тканинах. Кларитроміцин проникає у слизову оболонку шлунка. Вміст кларитроміцину в слизовій оболонці та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом із омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

При застосуванні 250 мг 2 рази на добу 15–20 % незміненого кларитроміцину виводиться зі сечею. При дозі 500 мг 2 рази на добу виведення кларитроміцину зі сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-гідроксикларитроміцин є основним метаболітом, що виводиться зі сечею у кількості 10–15 % застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно із жовчю. Приблизно 5–10 % вихідної сполуки виявляється у фекаліях.

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) (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» та «Особливості застосування» щодо тестування на чутливість);

· інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани) (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» та «Особливості застосування» щодо тестування на чутливість);

· 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 із виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному pH є вищою, ніж при кислому pH).

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до кларитроміцину, інших макролідів або до інших компонентів лікарського засобу;

· вроджене або встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкова серцева аритмія в анамнезі, включаючи *torsades de pointes* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);

· порушення електролітного балансу (гіпокаліємія або гіпомагніємія через ризик подовження інтервалу QT);

· тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність;

- одночасне застосування з цизапридом, домперидоном, пімозидом, астемізолом, терфенадином (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевої аритмії, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та *torsades de pointes*);
- одночасне застосування з алкалоїдами ріжків (наприклад, ерготамін, дигідроерготамін), оскільки це може призвести до ерготоксичності;
- одночасне застосування з пероральним мідазоламом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з інгібіторами Гмг-КоА-редуктази, що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), оскільки це може призвести до міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами

та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);
- одночасне застосування (як і інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);
- одночасне застосування з тикагрелором, івабрадином або ранолазином;
- одночасне застосування з ломітапідом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених лікарських засобів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії

Цизаприд, домперидон, пімозид, астемізол, терфенадин

Повідомлялося про підвищення рівня цизаприду в плазмі крові у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмії, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsades de pointes*. Подібні ефекти спостерігалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівня терфенадину в плазмі крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsades de pointes* (див. розділ «Протипоказання»). У процесі 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 ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відмічалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Застосування кларитроміцину також протипоказане з алкалоїдами ріжків, пероральним мідазоламом, інгібіторами ГМГ КоА-редуктази, що метаболізуються переважно CYP3A4 (наприклад, ловастатин і симвастатин), колхіцином, тикагрелором, івабрадином і ранолазином (див. розділ «Протипоказання»).

Алкалоїди ріжків

Постмаркетингові повідомлення свідчать, що одночасне застосування кларитроміцину й 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний мідазолам

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

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

Інгібітори Гмг-КоА-редуктази (статини)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4, і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що так само 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 застосовувати 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). Слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.

Ломітапід

Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом протипоказане через значне підвищення рівня трансаміназ (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування кларитроміцину також протипоказане з тикагрелором, івабрадином і ранолазином, які метаболізуються переважно CYP3A4 (див. «Протипоказання»).

Вплив інших лікарських засобів на кларитроміцин

Дані спостережень вказують на те, що одночасний прийом азитроміцину та гідроксихлорохіну у пацієнтів з ревматоїдним артритом пов’язаний зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань та серцево-судинної смертності. Через можливість виникнення подібного ризику при прийомі інших макролідів у комбінації з гідроксихлорохіном або хлорохіном слід ретельно зважувати співвідношення користь/ризик перед призначенням кларитроміцину пацієнтам, які приймають гідроксихлорохін або хлорохін.

Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробою), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичного рівня 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 рівня рифабутину та зниження рівня кларитроміцину в плазмі крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

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

Гідроксихлорохін та хлорохін

Кларитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби,

що подовжують інтервал QT, через потенційну можливість спричинення серцевої аритмії та серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи.

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин, можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через 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 знижену 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 21 здорового добровольця призводило до підвищення рівноважної мінімальної концентрації (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. Максимальна концентрація (C_{max}) кларитроміцину підвищувалася на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відмічалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів із CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %, для пацієнтів із CL_{CR} < 30 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г на добу, не слід застосовувати разом із ритонавіром.

Таке ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із порушеннями функції нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір (див. нижче «Двобічно спрямовані взаємодії»).

Вплив кларитроміцину на інші лікарські засоби

Антиаритмічні засоби

Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток *torsades de pointes*, що виникло при

одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT під час одночасного застосування кларитроміцину з цими лікарськими засобами. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентрацією цих лікарських засобів у плазмі 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 лікарських 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 лікарських засобів, що головним чином метаболізуються CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що так само може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і побічні реакції. Слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам, які отримують терапію засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад, карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, якщо можливо, – ретельний моніторинг плазмових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується CYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі лікарські засоби або групи засобів 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 зафіксований при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншими ізоферментами системи цитохрому P450.

Омепразол

Кларитроміцин (у дозі 500 мг кожні 8 годин) застосовували у комбінації з омепразолом (у дозі 40 мг на добу) дорослим здоровим добровольцям. Рівноважна концентрація омепразолу в плазмі крові підвищувалася ($C_{max,}$ AUC_{0-24}, період напіввиведення 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) за участю CYP3A, а CYP3A може інгібуватися одночасно прийнятим кларитроміцином. Одночасний прийом кларитроміцину зі 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 в плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин

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

Триазолбензодіазепіни (*наприклад, альпразолам, мідазолам, триазолам*)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (у дозі 500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному введенні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. При оромукозному шляху введення мідазоламу, при якому його пресистемна елімінація може виключатися, ймовірніше, 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 триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоймовірний.

Є постмаркетингові повідомлення про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку ЦНС (сонливість і сплутаність свідомості) при одночасному застосуванні кларитроміцину і триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливе збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Кортикостероїди

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кларитроміцину з кортикостероїдами для системного або інгаляційного застосування, які переважно метаболізуються CYP3A, через потенційне збільшення системного впливу кортикостероїдів. У разі одночасного застосування пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення побічних реакцій системних кортикостероїдів.

Пероральні антикоагулянти прямої дії (*ПОАК*)

Дабігатран та едоксабан є субстратами для ефлюксного транспортера Р-глікопротеїну (P-gp). Ривароксабан та апіксабан метаболізуються за участю ферментів CYP3A4 та також є субстратами P-gp. При одночасному застосуванні кларитроміцину з такими лікарськими засобами слід дотримуватися обережності, особливо пацієнтам з високим ризиком кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Двобічно спрямовані взаємодії

Гідроксихлорохін та хлорохін

Дані спостережень вказують на те, що одночасний прийом азитроміцину та гідроксихлорохіну у пацієнтів з ревматоїдним артритом пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань та серцево-судинної смертності. Через можливість виникнення подібного ризику при прийомі інших макролідів у комбінації з гідроксихлорохіном або хлорохіном слід ретельно зважувати співвідношення користь/ризик перед призначенням кларитроміцину пацієнтам, які приймають гідроксихлорохін або хлорохін.

Атазанавір

Одночасне застосування кларитроміцину (у дозі 500 мг 2 рази на добу) з атазанавіром (у дозі 400 мг 1 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 у зниженні дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % – для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, використовуючи відповідну форму випуску кларитроміцину. Дози кларитроміцину, вищі ніж 1000 мг на добу, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються CYP3A4 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії може підвищуватися концентрація у плазмі крові як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин і верапаміл одночасно, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмія та лактоацидоз.

Ітраконазол

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

Саквінавір

Одночасне застосування кларитроміцину (у дозі 500 мг 2 рази на добу) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, у дозі 1200 мг 3 рази 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 % відповідно порівняно з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно зі застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно

протягом обмеженого проміжку часу у досліджених дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії зі застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії зі застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовують разом із ритонавіром, слід враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Інші види взаємодій

Колхіцин

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

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом ефлюксного переносника – 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. Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом із дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальна аритмія. Слід ретельно контролювати концентрацію дигоксину в плазмі крові 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 плазмі крові. Оскільки кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, цього значною мірою можна уникнути шляхом дотримання 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксіінозину ВІЛ-інфікованим дітям не повідомлялося. Така взаємодія малоймовірна при застосуванні кларитроміцину у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, із лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (наприклад, фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівня цих лікарських засобів у плазмі крові при їх одночасному застосуванні із кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівня у плазмі крові.

Особливості застосування.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, в т. ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *H. pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності.

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

Тривале застосування кларитроміцину, як і інших антибактеріальних засобів, може спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. У разі розвитку суперінфекції слід почати відповідну терапію.

Оскільки кларитроміцин метаболізується у печінці і виводиться головним чином печінкою та нирками, лікарський засіб слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок та пацієнтам літнього віку (старше 65 років).

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ризик гепатобіліарних порушень

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит із жовтяницею або без неї. Ці порушення функції печінки можуть бути тяжкого ступеня та зазвичай оборотні. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована із серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Слід негайно припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря при виникненні таких ознак і симптомів гепатиту, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або чутливість у ділянці живота.

Ризик порушень, спричинених Clostridium difficile (*C. Difficile*)

Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірного до загрожуючого життю ступеня тяжкості повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *C. difficile* (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком, також повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними засобами порушує нормальну мікрофлору кишечнику, що може призвести до надмірного росту *C. difficile*. Слід завжди пам’ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *C. difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибактеріальних засобів. Потрібно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *C. difficile*, повідомлялося через 2 місяці після застосування антибактеріальних засобів. У разі виникнення псевдомембранозного коліту слід припинити застосування лікарського засобу незалежно від показань, за якими його було призначено. Потрібно провести мікробіологічне дослідження та розпочати необхідне лікування. Слід уникати застосування лікарських засобів, що пригнічують перистальтику.

Ризик подовження інтервалу QT

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що свідчить про ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалося при лікуванні макролідами,

включаючи кларитроміцин (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки нижчезазначені ситуації можуть призвести до підвищеного ризику шлуночкових аритмій (включаючи *torsades de pointes*), лікарський засіб слід застосовувати з обережністю нижчезазначеним групам пацієнтів:

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією.
- Пацієнти, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Кларитроміцин протипоказаний пацієнтам з гіпокаліємією або гіпомагніємією (див. розділ «Протипоказання»).
- Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, домперидоном, цизапридом, пімозидом і терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
- Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).
- Слід ретельно зважувати співвідношення користь/ризик перед призначенням кларитроміцину пацієнтам, які приймають гідроксихлорохін або хлорохін, через можливість збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань або серцево-судинної смертності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Ризик реакцій підвищеної чутливості

У разі розвитку тяжких гострих реакцій підвищеної чутливості, таких як анафілаксія, тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS), хвороба Шенлейна–Геноха, застосування лікарського засобу слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

Застосування при пневмонії

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 слід застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

Застосування при інфекціях шкіри та м’яких тканин від легкого до помірного ступеня тяжкості

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

алергії), як лікарські засоби першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, такі як кліндаміцин. Дотепер 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.

Взаємодія з колхіцином

Повідомлялося 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. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування лікарського засобу з колхіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Взаємодія з триазолбензодіазепінами

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати одночасно з триазолбензодіазепінами, такими як триазолам, внутрішньовенний або оромукозний мідазолам (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з інгібіторами Гмг-КоА-редуктази (статини)

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

Взаємодія з пероральними гіпоглікемічними засобами/інсуліном

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

Взаємодія з пероральними антикоагулянтами

При одночасному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, необхідний частий моніторинг показника МНВ та протромбінового часу.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з пероральними антикоагулянтами прямої дії, такими як дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан, особливо пацієнтам з високим ризиком кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з індукторами ферменту цитохрому CYP3A4

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю одночасно з індукторами ферменту

цитохрому CYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з ототоксичними засобами

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю з ототоксичними засобами. Під час та після лікування рекомендується періодичний моніторинг вестибулярної та слухової функції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить сансет жовтий FCF алюмінієвий лак (E 110), що може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності та годування груддю не встановлена. На основі результатів, отриманих у дослідженнях на тваринах та за участю людини, можливість шкідливого впливу на розвиток ембріона і плода не може бути виключена. Деякі спостережні дослідження, що оцінювали вплив кларитроміцину протягом I та II триместів вагітності, свідчили про підвищений ризик викидня порівняно з відсутністю лікування та застосуванням інших антибіотиків протягом того самого періоду. Наявні епідеміологічні дослідження щодо ризику значних вроджених вад розвитку при застосуванні макролідів, включаючи кларитроміцин, у період вагітності показали суперечливі результати.

Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Період годування груддю

Кларитроміцин виділяється у грудне молоко у невеликій кількості. Було встановлено, що немовля, яке перебуває на грудному вигодовуванні, отримувало б приблизно 1,7 % материнської дози кларитроміцину, скоригованої за масою тіла матері.

Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю не була встановлена.

Фертильність

Дослідження на щурах, не виявили жодних доказів шкідливого впливу кларитроміцину на фертильність.

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

Дані відсутні. Однак при керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід зважати на можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі.

Дорослі та діти віком від 12 років

Рекомендована доза лікарського засобу становить 250 мг кожні 12 годин. При більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг кожні 12 годин. Звичайна тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 діб.

Одонтогенні інфекції

Рекомендована доза лікарського засобу становить 250 мг кожні 12 годин протягом 5 діб.

Мікобактеріальна інфекція (дорослі)

Початкова доза 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 лікарського засобу, що має медичне підтвердження. Лікарський засіб можна застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

Ерадикація H. pylori (дорослі)

Потрійна терапія (7-10 днів)

Кларитроміцин у дозі 500 мг 2 рази на добу амоксицилін у дозі 1000 мг 2 рази на добу омепразол у дозі 20 мг на добу. Тривалість лікування – 7–10 діб.

Потрійна терапія (10 днів)

Кларитроміцин у дозі 500 мг 2 рази на добу амоксицилін у дозі 1000 мг 2 рази на добу ланзопразол у дозі 30 мг 2 рази на добу. Тривалість лікування – 10 діб.

Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин у дозі 500 мг 3 рази на добу омепразол у дозі 40 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування – 14 діб. Далі застосовувати омепразол у дозі 20 мг або 40 мг 1 раз на добу упродовж наступних 14 діб.

Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин у дозі 500 мг 3 рази на добу ланзопразол у дозі 60 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування – 14 діб.

Може потребуватися подальше пригнічення секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.

Кларитроміцин також застосовували у таких терапевтичних схемах:

кларитроміцин тинідазол омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин метронідазол омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин тетрациклін вісмуту субсаліцилат ранітидин;

кларитроміцин амоксицилін та ланзопразол;

кларитроміцин ранітидин вісмуту цитрат.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу слід зменшити вполовину, 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 діб.

Пацієнти літнього віку

Таким пацієнтам немає необхідності у корекції дозування.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми

Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку травного тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів 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, малоймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в плазмі крові.

Побічні реакції.

Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. 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 представлені побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі таблеток негайного вивільнення. Побічні реакції, що принаймні можливо пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: дуже часто (від ≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до ˂ 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до ˂ 1/100), частота невідома (побічні реакції з постмаркетингового спостереження та частоту яких визначити неможливо з наявних даних[*]). У межах кожної групи побічні реакції представлені в 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 та лімфатичної системи:

нечасто – лейкопенія, нейтропенія[4], тромбоцитемія[3], еозинофілія[4]; частота невідома – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

нечасто – анафілактоїдні реакції[1], реакції підвищеної чутливості; частота невідома – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму і живлення:

нечасто – анорексія, зниження апетиту; частота невідома – гіпоглікемія.

З боку психіки:

часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність[3]; частота невідома – психоз, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, жахливі сновидіння, манія.

З боку 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 лабіринту:

нечасто – вертиго, погіршення слуху, дзвін у вухах; частота невідома – втрата слуху.

З боку серця:

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

З боку судин:

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, макулопапульозні висипання[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 Шенлейна–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 плазми крові[1], підвищення сечовини плазми крові[1]; частота невідома – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, хроматурія.

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 у плазмі крові[4], підвищення рівня лактатдегідрогенази у плазмі крові[4]; частота невідома – підвищення МНВ, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

[*] Оскільки про ці реакції повідомляли добровільно та кількість пацієнтів не встановлено, не завжди можна точно встановити їх частоту або причинний зв'язок із прийомом кларитроміцину. 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 кларитроміцину у формі: 1 – порошку ліофілізованого для приготування розчину для інфузій, 2 – таблеток пролонгованої дії, 3 – суспензії, 4 – таблеток негайного вивільнення.

Діти

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

Опис окремих побічних реакцій

У деяких випадках рабдоміолізу, що були зареєстровані, кларитроміцин застосовували одночасно зі статинами, фібратами, колхіцином або алопуринолом (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки лікарської взаємодії та виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи (ЦНС) (наприклад, сонливість, сплутаність свідомості) при одночасному застосуванні кларитроміцину та тріазоламу. У разі посилення фармакологічних ефектів з боку ЦНС рекомендується здійснювати моніторинг стану пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти із порушеннями імунної системи

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

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

У цих пацієнтів із порушеннями 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 % цих пацієнтів, які

приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалося значне аномальне підвищення рівня АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалося підвищення рівня азоту сечовини крові.

У дорослих пацієнтів найбільш часто повідомлюваними побічними реакціями при застосуванні кларитроміцину у добових дозах 1000 мг та 2000 мг були: нудота, блювання, порушення смаку, абдомінальний біль, діарея, висипання на шкірі, метеоризм, головний біль, закреп, порушення слуху, підвищення рівнів АЛТ та АСТ.

Додаткові, менш поширені реакції включали задишку, безсоння та сухість у роті.

Частота їх виникнення була подібною у пацієнтів, які отримували 1000 мг та 2000 мг на добу, але загалом спостерігалася у 3–4 рази частіше в тих пацієнтів, які отримували загальну добову дозу кларитроміцину 4000 мг.

У цих імунокомпрометованих пацієнтів оцінка лабораторних показників проводилася шляхом аналізу тих значень, які виходили за межі патологічних рівнів, що вважаються серйозними для відповідного тесту (наприклад, верхні та нижні межі). Відповідно до цих критеріїв, приблизно у 2–3% пацієнтів, які отримували 1000 мг або 2000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалися надзвичайно високі рівні сироваткової АСТ та АЛТ, а також надзвичайно низькі показники кількості лейкоцитів і тромбоцитів. У меншого відсотка пацієнтів у цих двох групах дозування також відзначалися підвищені рівні азотемії. Незначно вищу частоту відхилень від норми було зафіксовано у пацієнтів, які отримували 4000 мг кларитроміцину на добу, для всіх параметрів, за винятком лейкоцитарної формули.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг:

по 7 або 14 таблеток у блістері; 2 блістери по 7 таблеток або 1 блістер по 14 таблеток у картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг:

по 7 таблеток у блістері; 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.