ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛАРИТРОМІЦИН-ДАРНИЦЯ

(CLARITHROMYCIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: clarithromycin;

1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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. Лікарський засіб проявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі за МІК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний щодо *Legionella pneumophila* і *Mycroplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *H. pylori*, активність кларитроміцину є вищою при нейтральному pH, 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, нечутливі до кларитроміцину.

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

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

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

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

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

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до кларитроміцину.

Helicobacter pylori.

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

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

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

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus.*

Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis.*

Спірохети: *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum.*

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni.*

Кларитроміцин чинить бактерицидну дію проти кількох штамів бактерій: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. Pylori, Campylobacter spp.*

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН кларитроміцин). У більшості мікроорганізмів мікробіологічна

активність метаболіту така ж, як материнська субстанція або в 1–2 рази слабша, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція і її основний метаболіт проявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика.

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

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами.

- Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт) та інфекції придаткових пазух носа.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія).
- Інфекції шкіри та м’яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани).
- Гострі та хронічні одонтогенні інфекції.
- Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені Mycobacterium avium або Mycobacterium intracellulare. Локалізовані інфекції, спричинені Mycobacterium

chelonae, Mycobacterium fortuitum або Mycobacterium kansasii.

• Ерадикація *H.* pylori у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину відносно H. pylori є вищою при нейтральному pH, ніж при кислому pH).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків або до інших компонентів лікарського засобу.

Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з наведених далі лікарських засобів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин [оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*)]; алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності); інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз; пероральний мідазолам; ломітапід (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вроджене або набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові аритмії серця, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) в анамнезі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Електролітні порушення (гіпокаліємія або гіпомагніємія) − через ризик подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжка печінкова недостатність у комбінації з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором, івабрадином або ранолазином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених лікарських засобів суворо протипоказане через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.

Хлорохін, цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин

Кларитроміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, зокрема гідроксихлорохін та хлорохін, через можливість спричинення серцевої аритмії та серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи.

Підвищення рівнів цизаприду в сироватці крові спостерігалося у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, в тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsades de pointes*. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, що приймали кларитроміцин і пімозид одночасно (див. розділ «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. розділ «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 спричинило жодного клінічно видимого ефекту.

Подібні ефекти відзначаються і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків.

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

Одночасне застосування кларитроміцину та алкалоїдів, що містять гранули, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний мідазолам

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Одночасне застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний колхіцин

Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний тикагрелор

Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний івабрадин

Одночасне застосування кларитроміцину з івабрадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пероральний ранолазин

Одночасне застосування кларитроміцину з ранолазином 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, своєю чергою, 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. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад, флувастатину). Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення симптомів міопатії.

Вплив лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

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 у сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив інших лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові, відомий або гіпотетичний, який може вимагати змін дози 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 щодо різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через сумісне 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 понижену активність проти *Mycobacterium avium complex (MAC)*, загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування МАС слід розглянути доцільність 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 %, AUC – на 18 %.

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

Ритонавір.

Фармакокінетичне дослідження показало, що одночасне застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин та кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводить до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відзначається повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/доба, не слід застосовувати разом із ритонавівром.

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

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

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 їх застосування пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення побічних реакцій, які асоціюються із застосуванням системних кортикостероїдів.

Антиаритмічні засоби.

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

Отримані постмаркетингові повідомлення про гіпоглікемію при одночасному застосуванні кларитроміцину та дизопіраміну. Тому рівень глюкози в крові слід контролювати при одночасному застосуванні кларитроміцину та дизопіраміну.

Взаємодії, пов’язані з CYP3A.

Сумісне застосування кларитроміцину, відомого інгібітору ферменту CYP3A, і лікарського засобу, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

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

Може потребуватися зміна дози і ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A, у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що нижчеперелічені лікарські засоби або групи лікарських засобів метаболізуються одним і тим же самим ізоферментом CYP3A: альпразолам, астемізол, карбамазепін, циклостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (варфарин), атипові антипсихотичні засоби (наприклад, кветіапін), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, тріазолам і вінбластин.

Але цей список є неповним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін.

При сумісному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглінід і репаглінід, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин, ривароксабан, апіксабан).

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних антикоагулянтів може потенціювати ефект останніх, що вимагає ретельного контролю протромбінового часу у пацієнтів.

Пероральні антикоагулянти прямої дії дабігатран та едоксабан є субстратами для ефлюкс-транспортера P-глікопротеїну (P-gp). Ривароксабан та апіксабан метаболізуються через CYP3A4, а також є субстратами для P-gp. Слід бути обережними при одночасному застосуванні кларитроміцину з цими лікарськими засобами, особливо пацієнтам з високим ризиком кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Омепразол.

Застосування кларитроміцину (500 мг кожні 8 годин) у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців призводить до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу в плазмі крові ($C_{max,}$ $AUC_{0-24\ i}$ $t_{1/2}$ підвищувалися на 30 %, 89 % і 34 % відповідно). 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 з цих інгібіторів фосфодіестерази метаболізується (принаймні частково) за участю CYP3A, а CYP3A може інгібуватися одночасно прийнятим кларитроміцином. Є імовірність збільшення плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін.

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

Толтеродин.

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

Триазолбензодіазепіни (альпразолам, мідазолам, триазолам).

Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу). AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. При оромукозному шляху введення мідазоламу, при якому пресистемна елімінація лікарського засобу може виключатися, ймовірніше, буде спостерігатися взаємодія на зразок тієї, що спостерігається при внутрішньовенному введенні мідазоламу, а не при пероральному.

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

Інші види взаємодій.

Аміноглікозиди.

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами (див. розділ «Особливості застосування»).

Колхіцин.

Колхіцин є субстратом CYP3A і ефлюксного-транспортера P-gp. Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і P-gp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення P-gp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити при одночасному

застосуванні з кларитроміцином пацієнтам із нормальною нирковою та печінковою функцією. Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин.

Дигоксин вважається субстратом ефлюксного-транспортера P-gp. Відомо, що кларитроміцин здатен 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 у сироватці крові пацієнтів, які застосували кларитроміцин одночасно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин.

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину у сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному застосуванні, цієї взаємодії можна значною мірою уникнути шляхом дотримання 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксиназину дітям не повідомлялося. Ця взаємодія є малоймовірною, коли кларитроміцин вводять через внутрішньовенну інфузію.

Фенітоїн та вальпроат

Є повідомлення 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 їх з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.

Ломітапід.

Одночасний прийом кларитроміцину з ломітапідом протипоказаний через потенціал помітно підвищених трансаміназ (див. розділ «Протипоказання»).

Взаємний вплив лікарських засобів.

Атазанавір.

Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, приводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-OH-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів із 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 вище ніж 1000 мг на добу не можна застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів.

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються CYP3A4 (верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом із верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол.

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні інтраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом із кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір.

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 на 177 %, а C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах/ лікарських формах. Результати дослідження щодо лікарської взаємодії з використанням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при використанні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження щодо лікарської взаємодії з використанням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Якщо саквінавір застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

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

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

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Ці порушення функції печінки можуть бути тяжкого ступеня, але є зазвичай оборотними. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно

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

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок, оскільки кларитроміцин головним чином виводиться печінкою і нирками.

Про розвиток діареї, спричиненої Clostridium difficile (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних лікарських засобів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними лікарськими засобами порушує нормальну мікрофлору кишечника, що може призвести до надмірного росту *C. difficile.*

Слід завжди пам’ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої Clostridium difficile, у всіх пацієнтів із діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої Clostridium difficile, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних лікарських засобів. У разі виникнення псевдомембранозного коліту необхідно припинити лікування кларитроміцином незалежно від показань, за яким його було призначено. Необхідно проводити мікробні тестування та розпочати адекватне лікування. Необхідно уникати лікарських засобів, що інгібують перистальтику.

Повідомлялося про посилення симптомів *myasthenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Колхіцин.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами. Слід проводити моніторинг вестибулярної та слухової функції під час та після лікування.

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»). З огляду на підвищений ризик шлуночкових аритмій (включаючи *torsades de pointes*), кларитроміцин слід з обережністю застосовувати зазначеним далі 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 протипоказано застосовувати пацієнтам з порушеннями електролітного балансу, такими як гіпокаліємія або гіпомагніємія (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Пневмонія.

Оскільки можливе існування резистентності Streptococcus pneumoniae до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У випадку госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

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

Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами Staphylococcus aureus та Streptococcus pyogenes, кожен з яких може бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У випадках, коли неможливо застосувати β-лактамні антибіотики (алергія), як лікарські засоби першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. У нинішній час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, (наприклад: інфекції, спричинені Corynebacterium minutissimum (еритразма), *acne vulgaris*, бешихове запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами. У випадку 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.

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін.

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад, похідних сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглінід, піоглітазон, репаглінід та розиглітазон, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти.

При сумісному застосуванні кларитроміцину з варфарином є ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення) та протромбінового часу. Поки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно регулярно контролювати показник МНС та протромбіновий час.

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини).

Комбіноване 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, у свою чергу, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз.

Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо симптомів міопатії. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування. Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно зі статинами. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можна розглянути доцільність застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад, флувастатину).

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. На основі результатів досліджень на тваринах та досвіду застосування у людей можливість шкідливого впливу на розвиток ембріона і плода не може бути виключена.

Деякі спостережні дослідження впливу кларитроміцину протягом I та II триместру вагітності виявили підвищений ризик викидня, якщо порівнювати з відсутністю впливу антибіотиків та із впливом інших антибіотиків за той самий період. Наявні епідеміологічні дослідження ризику великих вроджених вад розвитку із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин, під час вагітності дають суперечливі результати.

Кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли користь від застосування для матері буде перевищувати ризик для плода.

Годування груддю. Кларитроміцин проникає у грудне молоко в невеликих кількостях. Було

підраховано, що немовля, яке перебуває виключно на грудному вигодовуванні, отримує приблизно 1,7 % дози кларитроміцину з урахуванням ваги матері, тому на час лікування слід припинити годування груддю.

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

На даний час повідомлень немає. Проте при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку небажаних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація тощо.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

Застосування пацієнтам із мікобактеріальною інфекцією. Початкова доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на добу. Якщо протягом 3–4 тижнів лікування не спостерігається покращення клінічних ознак або бактеріологічних показників, дозу кларитроміцину можна підвищити до 1000 мг 2 рази на добу. Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених *Mycobacterium avium complex (MAC)*, у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність лікарського засобу, що має медичне підтвердження. Кларитроміцин можна застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

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

Потрійна терапія (7–10 днів).

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

Потрійна терапія (10 днів).

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

Подвійна терапія (14 днів).

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

Подвійна терапія (14 днів).

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

Кларитроміцин також можна застосовувати у таких терапевтичних схемах:

кларитроміцин тинідазол та омепразол або лансопразол;

кларитроміцин метронідазол та омепразол або лансопразол;

кларитроміцин тетрациклін, вісмуту субсаліцилат та ранітидин;

кларитроміцин амоксицилін та лансопразол;

кларитроміцин ранітидин вісмуту цитрат.

Застосування пацієнтам літнього віку*:* як для дорослих.

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

Діти.

Лікарський засіб Кларитроміцин-Дарниця застосовувати дітям віком від 12 років.

Дітям віком до 12 років слід застосовувати лікарські засоби кларитроміцину в іншій лікарській формі (суспензії).

Передозування.

Симптоми. Передозування кларитроміцином 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, параноїдна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія.

Лікування. Необхідно застосовувати активоване вугілля, промивання шлунка та проводити симптоматичну терапію, спрямовану на підтримку життєвих функцій організму.

Як і у випадку з іншими макролідами, малоймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

Побічні реакції.

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

Далі описані побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та під час постмаркетингового застосування різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі лікарських форм із негайним вивільненням. Побічні реакції, які імовірно пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: понад 10 % – дуже часто, 1–10 % – часто, 0,1–1 % – нечасто, частота невідома* (побічні реакції при постмаркетинговому дослідженні; частоту визначити неможливо з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах; частота невідома – втрата слуху.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасто – езофагіт[1], гастроезофагеальне рефлюксне захворювання[2], гастрит, прокталгія[2], стоматит, глосит, здуття живота[4], запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; частота невідома – відчуття важкості та біль у правому підребер'ї, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасто – холестаз[4], гепатит[4], підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гама-глутамілтрансферази[4]; частота невідома – печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

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

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

З боку нервової системи: часто – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, порушення смаку; нечасто – втрата свідомості[1], дискінезія[1], запаморочення, сонливість, тремор; частота невідома – судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність[3]; частота невідома – скрикування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку серця: нечасто – зупинка серця[1], фібриляція передсердь[1], подовження інтервалу QT, екстрасистоли[1], серцебиття; частота невідома – піруетна шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

З боку судин: часто – вазодилатація[1]; частота невідома – крововилив.

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 гіперчутливості; частота невідома – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання, гіпергідроз; нечасто – бульозний дерматит[1], гіперемія, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний 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 Шенлейна–Геноха.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – м'язові спазми[3], скелетно-м'язова ригідність[1], міалгія[2]; частота невідома – артралгія, рабдоміоліз[2] [у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу зазначалося, що кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (такими як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)], міопатія.

Загальні розлади: нечасто – нездужання[4], гарячка[3], астенія, біль у грудях[4], озноб[4], стомленість[4].

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

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 повідомлялося добровільно, і розмір популяції пацієнтів невідомий. Не завжди можна точно встановити їхню частоту або причинний зв'язок з прийомом лікарського засобу. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більше ніж 1 мільярд пацієнто-днів.*

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

Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт, переважно у пацієнтів, які одночасно приймали рифабутин. Більшість випадків були оборотними.

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

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

Пацієнти з порушенням імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів із порушенням імунної системи, які застосовували великі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити побічні реакції, пов’язані із застосуванням лікарського засобу, та симптоми основного або супутніх захворювань.

У дорослих хворих, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті. У 2−3 % пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалося значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У кількох пацієнтів спостерігалося підвищення вмісту сечовини крові.

Термін придатності.

Таблетки по 250 мг – 2 роки.

Таблетки по 500 мг – 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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