

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АЗИКЛАР 250**

**АЗИКЛАР 500**

**(AZICLAR 250**

**AZICLAR 500)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію лаурилсульфат, плівкове покриття (гідроксипропілметилцелюлоза, діамантовий синій (Е 133), поліетиленгліколь) (таблетки по 250 мг);

лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію лаурилсульфат, плівкове покриття (гідроксипропілметилцелюлоза, тартразин (Е 102), поліетиленгліколь) (таблетки по 500 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 250 мг:* круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору;

*таблетки по 500 мг:* довгасті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

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

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів.

## Мікробіологія

Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі за МПК еритроміцину.

Кларитроміцин *in vitro* високоефективний проти *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно щодо *H. Pylori*, активність кларитроміцину при нейтральному рН вища, ніж при кислому рН. Дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і інші грамнегативні бактерії, що не ферментують 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 нижчезазначених мікроорганізмів, однак клінічна значущість цих даних невідома, ефективність та безпека його застосування у контрольованих клінічних дослідженнях не встановлені.

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

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

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteroides melaninogenicus*.

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

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni*.

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

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН-кларитроміцин). Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1-2 рази слабша вихідної сполуки, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* вихідна сполука і її основний метаболіт виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

#### Тести на чутливість

Кількісні методи, що вимагають вимірювання діаметра зони, дають точнішу оцінку чутливості бактерій до протимікробних препаратів. 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 у бульйоні або агарі.

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

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

#### *Фармакокінетика.*

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

При застосуванні 500 мг кларитроміцину 3 рази на добу концентрація кларитроміцину в плазмі крові підвищується порівняно з такою при застосуванні дози 500 мг 2 рази на добу.

Концентрації кларитроміцину в тканинах у кілька разів перевищують концентрації препарату у крові. Підвищені концентрації були виявлені як у тонзиллярній, 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 в слизовій оболонці та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом із омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія).
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиг, 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 із виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному рН вища, ніж при кислому рН).

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до кларитроміцину або до будь-якого компонента препарату, або до інших макролідних антибіотиків. Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з нижчезазначених препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*)), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. розділ «Взаємодія з

іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Наявність в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкових серцевих аритмій, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Кларитроміцин не слід застосовувати пацієнтам з електролітним дисбалансом (гіпокаліємія або гіпомagneмія, через ризик подовження інтервалу QT).

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

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

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 препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.

#### *Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин*

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

Повідомляли про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, що призводить до підвищення рівня терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsades de pointes* (див. розділ «Протипоказання»). При одночасному застосуванні кларитроміцину та терфенадину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2-3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відмічалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

#### *Алкалоїди ріжків*

Одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему (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 (статины)*

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються CYP3A4, одночасне застосування з кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що зі свого боку підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Зафіксовано 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. Якщо 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 ознак і симптомів міопатії.

#### *Ломітапід*

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

#### *Тикагрелор, івабрадин і ранолазин*

Також протипоказане застосування кларитроміцину з тикагрелором, івабрадином і ранолазином (див. розділ «Протипоказання»).

#### Вплив інших лікарських засобів на кларитроміцин

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

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

#### *Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин*

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин, можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може

бути не досягнуто через одночасне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

### *Етравірин*

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином, однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має знижену активність проти МАС, загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування МАС слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

### *Флуконазол*

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

### *Ритонавір*

Одночасне застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину.  $C_{max}$  кларитроміцину підвищувалася на 31 %,  $C_{min}$  – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину пацієнтам із нормальною функцією нирок не потрібне. Пацієнтам із нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів із  $CL_{CR}$  30–60 мл/хв дозу кларитроміцину потрібно 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.

Такі 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 лікарські взаємодії»).

### Вплив кларитроміцину на інші лікарські засоби

#### *Антиаритмічні засоби*

Існують дані 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 препаратами. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентрацією цих препаратів у сироватці крові.

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

#### *Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін*

При одночасному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

#### *СYP3A-пов'язані взаємодії |*

Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що зі свого боку може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і побічні ефекти. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад, карбамазепін) і/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується CYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що нижчезазначені лікарські засоби або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим CYP3A-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин, рівароксабан, апіксабан), атипові антипсихотичні засоби (наприклад, кветіапін), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншими ізоферментами системи цитохрому P450.

#### *Пероральні антикоагулянти прямої дії*

Пероральні антикоагулянти прямої дії дабігатран та едоксабан є субстратами для ефлюксного переносника P-глікопротеїну (Pgp). Рівароксабан та апіксабан метаболізуються CYP3A і також є субстратами Pgp.

Застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії, таких як дабігатран, рівароксабан та апіксабан, сумісно з кларитроміцином вимагає обережності, особливо для пацієнтів, які мають високий ризик виникнення кровотечі (див. розділ « Особливості застосування »).

#### *Омепразол*

Кларитроміцин (500 мг кожні 8 годин) застосовували у комбінації з омепразолом (40 мг на добу) дорослим здоровим добровольцям. Рівноважні концентрації омепразолу в плазмі підвищувалися ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  і  $t_{1/2}$  підвищувалися на 30 %, 89 % і 34 % відповідно) при одночасному застосуванні кларитроміцину. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН 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 із силденафілом, тадалафілом або варденафілом може призводити до збільшення експозиції інгібітора фосфодіестерази, тому слід розглядати питання про зниження дози силденафілу, тадалафілу або варденафілу.

#### *Теофілін, карбамазепін*

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



## *Толтеродин*

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

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

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. При оральному шляху введення мідазоламу, при якому пресистемна елімінація препарату може виключатися, ймовірно, 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 мало ймовірний.

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

## Інші види взаємодій

### *Колхіцин*

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

### *Дигоксин*

Дигоксин вважається субстратом ефлюксного переносника – Р-глікопротеїну (Рgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Рgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і дигоксину пригнічення Рgp кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Зафіксовано підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин одночасно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрацію дигоксину в сироватці 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 сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при

одночасному прийомі, цього значною мірою можна уникнути, дотримуючись 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксіінозину у ВІЛ-інфікованих дітей не повідомляли.

#### *Фенітоїн та вальпроат*

Існують повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (наприклад, фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівня цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомляли про підвищення їх рівня у сироватці крові.

#### *Гідроксихлорохін та хлорохін*

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

#### *Кортикостероїди*

Потрібно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кларитроміцину із системними або інгаляційними кортикостероїдами, які переважно метаболізуються СYP3A, оскільки може збільшуватися системний вплив кортикостероїдів. У разі одночасного застосування пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення побічних реакцій системних кортикостероїдів.

#### *Двобічно спрямовані лікарські взаємодії*

##### *Атазанавір*

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) з атазанавіром (400 мг 1 раз на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має широкий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів із  $CL_{CR}$  30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів із  $CL_{CR} < 30$  мл/хв. Дози кларитроміцину, вищі ніж 1000 мг на добу, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

##### *Блокатори кальцієвих каналів*

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СYP3A4 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися концентрації у плазмі 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 СYP3A, 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 ретельним наглядом для виявлення ознак або симптомів підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

### *Саквінавір*

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, 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 % порівняно з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні тільки саквінавіру. При цьому AUC та  $C_{\max}$  кларитроміцину збільшувалися приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно протягом обмеженого проміжку часу у досліджених дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовують разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

### **Особливості застосування.**

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

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

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

Оскільки кларитроміцин метаболізується у печінці і виводиться головним чином через печінку та нирками, слід з особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функції печінки, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок та пацієнтам літнього віку (віком від 65 років).

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

кларитроміцину при виникненні таких ознак і симптомів гепатиту, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або чутливість у ділянці живота.

Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірного до загрожуючого життю ступеня тяжкості повідомляли при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком повідомляли при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору кишечника, 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 антибіотиків. Необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *C. difficile*, повідомляли через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. У разі виникнення псевдомембранозного коліту необхідно припинити лікування кларитроміцином незалежно від показань, за якими його було призначено. Необхідно провести мікробіологічне дослідження та розпочати відповідне лікування. Слід уникати препаратів, що пригнічують перистальтику.

### Колхіцин

Зафіксовано 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. Повідомляли про летальні наслідки у деяких із цих пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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

### Серцево-судинні ускладнення

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

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією.
- Пацієнти з порушеннями електролітного балансу (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, 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»).

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 летального наслідку від серцево-судинних заворювань, пов'язаний із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Врахування цих результатів слід співставляти з перевагами лікування при призначенні кларитроміцину.

### *Пневмонія*

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

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

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

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

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

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

### *Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)*

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

### *Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін*

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

### *Пероральні антикоагулянти*

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»).

При одночасному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНВ та протромбіновий час.

### *Допоміжні речовини.*

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

Таблетки АЗИКЛАР 500 містять барвник тартразин (Е 102), який може викликати алергічні реакції.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності не встановлена. Спираючись на результати проведених досліджень на тваринах, та досвід застосування у людей, можливість шкідливого впливу на розвиток ембріона і плода не може бути виключений. Деякі обсерваційні дослідження, в яких оцінювався вплив кларитроміцину під час першого або другого триместра вагітності встановили підвищений ризик невиношування вагітності порівняно з відсутністю антибактеріальної терапії або використання інших антибактеріальних засобів у цей самий період. Доступні епідеміологічні дослідження ризику виникнення вроджених вад розвитку при застосуванні макролідів включно з кларитроміцином під час вагітності показали суперечливі результати.

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

Кларитроміцин проникає в грудне молоко людини в невеликих кількостях. Було встановлено, що кількість кларитроміцину, що вживає немовля, яке заходиться виключно на грудному вигодовуванні, становить приблизно 1,7 % від дози для матері з поправкою на її вагу.

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

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки слід приймати цілими (не подрібнювати, не жувати), запиваючи рідиною. Вживання їжі практично не впливає на абсорбцію препарату, але може злегка уповільнювати цей процес.

*Дорослим і дітям віком від 12 років* рекомендована доза становить 250 мг кларитроміцину кожні 12 годин; при тяжких інфекціях дозу можна підвищити до 500 мг кожні 12 годин.

Зазвичай курс лікування становить 6-14 днів. Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально для кожного пацієнта.

*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, доза кларитроміцину може бути підвищена до 1000 мг 2 рази на добу.

Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених МАК, у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність препарату, що має медичне підтвердження. Кларитроміцин можна застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

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

#### Потрійна терапія (7-10 днів)

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

#### Потрійна терапія (10 днів)

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

#### Подвійна терапія (14 днів)

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

#### Подвійна терапія (14 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на добу разом з ланзопразолом 60 мг 1 раз на добу внутрішньо упродовж 14 днів. Може бути потрібним подальше пригнічення секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.

Кларитроміцин також застосовували у таких терапевтичних схемах:

кларитроміцин тинідазол та омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин метронідазол та омепразол або ланзопразол;

кларитроміцин тетрациклін, вісмуту субсаліцилат та ранітидин;

кларитроміцин амоксицилін та ланзопразол;

кларитроміцин ранітидин та вісмуту цитрат.

*Застосування пацієнтам літнього віку:* як для дорослих.

*Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю:* для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) загальна добова доза повинна бути зменшена наполовину, тобто 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів.

*Діти.*

Препарат застосовують дітям віком від 12 років. Застосування таблеток кларитроміцину дітям віком до 12 років не вивчалось. Дітям цього віку застосовують препарат у формі суспензії.

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Передозування кларитроміцину може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину, розвинулися порушення ментального статусу, параноїдна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

*Лікування.* Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою негайного промивання шлунка і симптоматичної терапії. Як і щодо інших макролідів, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз істотно змінювали рівень кларитроміцину в сироватці крові.

### ***Побічні реакції.***

Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків.

Нижче представлені побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при



постмаркетинговому застосуванню 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 часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), з невідомою частотою\* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; частоту визначити неможливо з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

*Інфекції та інвазії:* нечасті – целюліт<sup>1</sup>, кандидоз, гастроентерит<sup>2</sup>, інфекція<sup>3</sup>, вагінальна інфекція; з невідомою частотою – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

*З боку крові і лімфатичної системи:* нечасті – лейкопенія, нейтропенія<sup>4</sup>, тромбоцитемія<sup>3</sup>, еозинофілія<sup>4</sup>; з невідомою частотою – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* нечасті – анафілактоїдні реакції<sup>1</sup>, гіперчутливість; з невідомою частотою – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

*З боку метаболізму і живлення:* нечасті – анорексія, зниження апетиту; з невідомою частотою – гіпоглікемія.

*З боку психіки:* часті – безсоння; нечасті – тривожність, нервозність<sup>3</sup>; з невідомою частотою – психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, жахливі сновидіння, манія.

*З боку ЦНС:* часті – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль; нечасті – втрата свідомості<sup>1</sup>, дискінезія<sup>1</sup>, запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

*З боку органів слуху і лабіринтні порушення:* нечасті – вертиго, погіршення слуху, дзвін у вухах; з невідомою частотою – втрата слуху.

*Кардіальні порушення:* нечасті – зупинка серця<sup>1</sup>, фібриляція передсердь<sup>1</sup>, подовження інтервалу QT, екстрасистоли<sup>1</sup>, відчуття серцебиття; з невідомою частотою – *torsades de pointes*, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

*Судинні порушення:* часті – вазодилатація<sup>1</sup>; з невідомою частотою – крововилив.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасті – астма<sup>1</sup>, носова кровотеча<sup>2</sup>, емболія судин легенів<sup>1</sup>.

*З боку травної системи:* часті – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасті – езофагіт<sup>1</sup>, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба<sup>2</sup>, гастрит, прокталгія<sup>2</sup>, стоматит, глосит, здуття живота<sup>4</sup>, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; з невідомою частотою – гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

*З боку гепатобіліарної системи:* часті – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасті – холестаза<sup>4</sup>, гепатит<sup>4</sup>, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ<sup>4</sup>; з невідомою частотою – печінкова недостатність, гепатоцелюлярна жовтяниця.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* часті – висипання, гіпергідроз; нечасті – бульозний дерматит<sup>1</sup>, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозні висипання<sup>3</sup>; з невідомою частотою – 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:* нечасті – м'язові спазми<sup>3</sup>, скелетно-м'язова ригідність<sup>1</sup>, міалгія<sup>2</sup>; з невідомою частотою – рабдоміоліз<sup>2\*\*</sup>, міопатія.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* нечасті – підвищення креатиніну крові<sup>1</sup>, підвищення сечовини крові<sup>1</sup>; з невідомою частотою – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

*Загальні порушення та реакції у місці введення:* дуже часті – флебіт у місці введення<sup>1</sup>; часті – біль у місці введення<sup>1</sup>, запалення у місці введення<sup>1</sup>; нечасті – нездужання<sup>4</sup>, гарячка<sup>3</sup>, астения, біль у грудях<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, стомленість<sup>4</sup>.

*Лабораторні дослідження:* нечасті – зміна співвідношення альбумін-глобулін<sup>1</sup>, підвищення рівня лужної фосфатази у крові<sup>4</sup>, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові<sup>4</sup>; з невідомою частотою – підвищення МНВ, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

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

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

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

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

*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, часто було важко відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.

У дорослих пацієнтів, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ в сироватці 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, спостерігалось значне аномальне підвищення рівня АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівня азоту сечовини у крові.

## Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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 30 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

## **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

## **Виробник.**

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Е-28, Опп. Фаєр Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН - 410208, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.