

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

0904/14 № 256

Ресстраційне посвідчення

№ UA/9712/01/01

UA/9712/01/02

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛАРИТРОМІЦИН-ЗДОРОВ'Я

Склад:

діюча речовина: clarithromycin; 1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, натрію лаурилсульфат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171); барвник: жовтий захід FCF (Е 110) (дозування 250 мг) або тартразин (Е 102) (дозування 500 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою: по 250 мг – круглої форми, від світло-оранжевого до оранжевого кольору, з двоопуклою поверхнею; по 500 мг – довгастої форми, жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, з рискою. На поверхні таблеток допускається мармуровість. На поперечному розрізі видно два шари.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат проявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у т. ч. госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у 2 рази нижчі за МПК еритроміцину. Кларитроміцин *in vitro* високоефективний проти *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діє бактерицидно відносно *Helicobacter pylori*, активність кларитроміцину є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН. *In vitro* та *in vivo* дані свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штам *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, нечутливі до кларитроміцину. Кларитроміцин активний *in vitro* і у клінічній практиці відносно більшості штамів таких мікроорганізмів:

аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*;

аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*;

інші мікроорганізми: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Helicobacter pylori*;

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

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- і оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до кларитроміцину.

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

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (групи C, F, G, *Viridans*);

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 (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* і *Campylobacter spp.*

Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН-кларитроміцин). Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту така ж або в 1-2 рази слабша за материнську субстанцію, за винятком *Haemophilus influenzae*, проти якого ефективність метаболіту у 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція та її основний метаболіт проявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *Haemophilus influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

Фармакокінетика. Кларитроміцин швидко і добре абсорбується з травного тракту після перорального застосування препарату у формі таблеток. Мікробіологічно активний метаболіт 14-ОН-кларитроміцин утворюється шляхом метаболізму першого проходження. Кларитроміцин можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність таблеток кларитроміцину. Їжа незначно затримує початок абсорбції кларитроміцину та утворення 14-ОН-метаболіту. Фармакокінетика кларитроміцину нелінійна, проте рівноважна концентрація досягається у межах 2 днів застосування препарату. При застосуванні 250 мг 2 рази на день 15-20 % незміненого препарату виводиться із сечею. При дозі 500 мг 2 рази на день виведення препарату із сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-ОН-кларитроміцин є основним метаболітом, що виводиться з 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 день концентрації кларитроміцину у плазмі крові підвищуються порівняно з дозою 500 мг 2 рази на день.

Концентрації кларитроміцину у тканинах у кілька разів перевищують концентрацію препарату у крові. Підвищені концентрації були виявлені як у тонзиллярній, так і у легеневій тканинах. Кларитроміцин при терапевтичних дозах на 80 % зв'язується з білками плазми крові. Кларитроміцин проникає у слизову оболонку шлунка. Вміст кларитроміцину у слизовій оболонці і тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом з омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія і первинна атипова пневмонія);
- інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (фарингіт, тонзиліт), та інфекції придаткових пазух носа;
- інфекції шкіри і м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани);
- дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*;
- ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН);
- гострі і хронічні одонтогенні інфекції.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, до інших макролідних антибіотиків. Одночасне застосування з цизапридом, пімозидом, терфенадином, астемізолом (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT і розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків і піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)), алкалоїдами ріжків (наприклад ерготаміном, дигідроерготаміном (оскільки це може призвести до ерготоксичності)), інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (статинами), що значною мірою метаболізуються CYP3A4

(ловастатином або симвастатином) (через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз), пероральним мідазоламом. Пацієнти, які мають в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію. Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT). Тяжка печінкова недостатність і супутня ниркова недостатність. Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю.

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. Підвищення рівнів цизаприду, пімозиду і терфенадину у сироватці крові спостерігалось при їх супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у т. ч. шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і піруетної шлуночкової тахікардії. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному 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 та інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Вплив інших 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 і зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторинг плазмових рівнів індуктора CYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування CYP3A кларитроміцином. Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину у сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину у крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин. Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна по відношенню до різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через сумісне 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 змінювались при сумісному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір. Застосування ритонавіру і кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалась на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначалося 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 з CL_{CR} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{CR} < 30$ мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру у якості фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Антиаритмічні засоби. Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток піруетної шлуночкової

тахікардії, що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.

СYP3A. Сумісне застосування кларитроміцину, відомого інгібітора ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СYP3A, особливо якщо СYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози, і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же СYP3A ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, тріазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Омепразол. Застосування кларитроміцину у комбінації з омепразолом призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл. Існує імовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

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 СYP2D6. Однак у популяції пацієнтів без СYP2D6 метаболізм відбувається через СYP3A4. У цій популяції пригнічення СYP3A4 призводить до значного підвищення плазматичних концентрацій толтеродину. У таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

Триазолбензодіазепіни (наприклад алпразолам, мідазолам, триазолам). Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються СYP3A, включаючи триазолам і алпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

Є дані про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку ЦНС (таких як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій.

Колхіцин. Колхіцин є субстратом СYP3A і Р-глікопротеїну (Р-gr). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати СYP3A і Р-gr. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Р-gr і СYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів з нормальною нирковою і печінковою функцією. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане.

Дигоксин. Дигоксин вважається субстратом Р-gr. Відомо, що кларитроміцин здатен пригнічувати Р-gr. При одночасному застосуванні пригнічення Р-gr може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували

klarитроміцин разом з дигоксином. У деяких пацієнтів розвивалися ознаки дигіталісної токсичності, у т. ч. потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин. Одночасне застосування кларитроміцину і зидовудину ВІЛ-інфікованим пацієнтам може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину у сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, слід дотримуватися 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину і зидовудину або дидеоксиназину у дітей не повідомлялося.

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

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії.

Атазанавір. Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) з атазанавіром (400 мг 1 раз на день), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази і зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з CL_{CR} 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з CL_{CR} <30 мл/хв. Дози кларитроміцину понад 1000 мг на день 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 (наприклад верапамілом, амлодипіном, дилтіаземом). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. Спостерігались артеріальна гіпотензія, брадиаритмія і лактоацидоз при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/Інсулін. Комбіноване застосування кларитроміцину і пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід і розіглітазон кларитроміцин, може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Ітраконазол. Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами СYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу і навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти мають перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів або симптомів посиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір. Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на день), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення AUC рівноважного стану на 177 % і C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC і C_{max} кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовуються одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і 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 і ритонавіром. Коли саквінавір застосовується разом з ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане. Як і інші макроліди, кларитроміцин спричиняє підвищення концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Рідко повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у

пацієнтів при сумісному застосуванні цих лікарських засобів. Потрібний нагляд за пацієнтами щодо ознак і симптомів міопатії.

Рідко повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину з аторвастатином. У випадку одночасного застосування дозу аторвастатину необхідно максимально зменшити. Слід прийняти відповідне рішення щодо корегування дози статину або застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатин або правастатин).

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

Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю. Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня і є зазвичай оборотним. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами і/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів і симптомів гепатиту як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile*, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у т. ч. кларитроміцину. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *C. difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *C. difficile*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. Повідомлялося про посилення симптомів міастенії гравіс у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у т. ч. з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо пацієнтам літнього віку, у т. ч. на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити для всіх пацієнтів, які отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане.

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин і триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам.

Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, гіпомагніємією, брадикардією (<50 уд/хв) або при сумісному застосуванні з іншими препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженим або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі.

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 і м'яких тканин від легкого до помірного ступеня тяжкості. Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*, які можуть бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У випадках, коли неможливо застосовувати бета-лактамі антибіотики (наприклад алергія), у якості препаратів першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. У даний час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри і 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, синдром Стівенса-

Джонсона, синдром Лайєлла, медикаментозний висип, що супроводжується еозинофілією і виникненням системних симптомів (DRESS), хвороба Шенлейна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити і одразу ж розпочати відповідне лікування.

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту CYP3A4.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. Кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, особливо у I триместрі вагітності. Кларитроміцин проникає у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дані про вплив відсутні, однак слід зважати на можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

Спосіб застосування і дози. Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і 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 тяжкості інфікування і становить від 6 до 14 днів.

Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність кларитроміцину.

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

Застосування пацієнтам із мікобактеріальною інфекцією. Початкова доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на день. 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 день.

Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених МАС, у хворих на СНІД продовжується поки триває клінічна і 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). Кларитроміцину 500 мг 2 рази на день, амоксициліну 1000 мг 2 рази на день і омепразолу 20 мг на день упродовж 7-10 днів.

Потрійна терапія (10 днів). Кларитроміцину 500 мг 2 рази на день, ланзопразолу 30 мг 2 рази на день і амоксициліну 1000 мг 2 рази на день упродовж 10 днів.

Подвійна терапія (14 днів). Кларитроміцину 500 мг 3 рази на день і омепразолу 40 мг на день упродовж 14 днів, далі – омепразолу 20 мг або 40 мг на день упродовж наступних 14 днів.

Подвійна терапія (14 днів). Кларитроміцину 500 мг 3 рази на день і ланзопразолу 60 мг на день упродовж 14 днів. Може потребуватися подальше пригнічення секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.

Кларитроміцин також застосовували у таких терапевтичних схемах: кларитроміцин + тинідазол і омепразол/ланзопразол; кларитроміцин + метронідазол і омепразол/ланзопразол; кларитроміцин + тетрациклін, вісмуту субсаліцилат і ранітидин; кларитроміцин + амоксицилін і ланзопразол; кларитроміцин + ранітидин вісмуту цитрат.

Застосування пацієнтам літнього віку: як для дорослих.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю: для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{CR} < 30$ мл/хв) дозу слід зменшити на половину, наприклад 250 мг на день або 250 мг 2 рази на день при більш тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не має перевищувати 14 днів.

Діти. Дітям віком до 12 років слід застосовувати кларитроміцин в іншій лікарській формі, оскільки застосування таблеток кларитроміцину дітям цього віку не вивчалось.

Передозування. Існують дані, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку травної системи. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 г кларитроміцину, розвинулися зміни розумового стану, параноїдна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

Лікування: промивання шлунка, симптоматична терапія. Як і у випадку з іншими макролідами, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину у сироватці крові.

Побічні реакції. Найчастішими та загальними побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих і 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.

Інфекції та інвазії: кандидоз ротової порожнини, гастроентерит, інфекція, вагінальна інфекція, псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма.

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитемія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції, гіперчутливість, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму і харчування: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

З боку нервової системи: дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, запаморочення, спотворення смаку, втрата свідомості, дискінезія, запаморочення, сонливість, тремор, судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія, безсоння, тривожність, нервозність, скрикування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку органів слуху: погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: зупинка серця, фібриляція передсердь, подовження інтервалу QT, екстасистолі, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, вазодилатація, крововилив.

З боку дихальної системи: астма, носова кровотеча, емболія судин легенів.

З боку травної системи: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, езофагіт, гастроезофагеальне рефлюксне захворювання, гастрит, прокталгія, стоматит, глосит, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки, холестаз, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз, бульозний дерматит, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип, целоліт, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, DRESS, акне, хвороба Шенлейна-Геноха, ангіоневротичний набряк.

З боку кістково-м'язової системи: м'язові спазми, скелетно-м'язова ригідність, міалгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (статидами, фібратами, колхіцином або алопуринолом)), міопатія, артралгія.

З боку нирок і сечовидільної системи: підвищення креатиніну крові, підвищення сечовини крові, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нездужання, лихоманка, астенія, біль у грудях, озноб, стомленість.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, підвищення МНС, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

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

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

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

Пацієнти з порушенням імунної системи. У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, і 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 і АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння і сухість у роті. У деяких пацієнтів спостерігалось значне підвищення рівнів АЛТ і АСТ та значне зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів у крові. Спостерігалось підвищення вмісту сечовини крові.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг № 7х2, № 10 у блістері у коробці або по 500 мг № 7, № 7х2, № 10 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

(всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії)

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

(всі стадії виробництва, контроль якості)

Заявник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника/заявника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.

(ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)

Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100.

(ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»)

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.04.2014 № 256
Ресстраційне посвідчення
№ UA/9712/01/01
№ UA/9712/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.06.2012 № 640

Заявник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю
“Фармацевтична компанія “Здоров'я”, Україна

Виробник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю
“Фармацевтична компанія “Здоров'я”, Україна
(всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії)

Товариство з обмеженою відповідальністю
“ФАРМЕКС ГРУП”, Україна
(всі стадії виробництва, контроль якості)

ЗМІНИ ДО ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Кларитроміцин-Здоров'я
таблетки, вкриті плівковою оболонкою,
по 250 мг № 14 (7x2), № 10 (10x1) у блістерах
по 500 мг № 7 (7x1), № 14 (7x2), № 10 (10x1) у блістерах

Попередня редакція	Нова редакція
<i>Термін придатності. 2 роки.</i>	<i>Термін придатності. 3 роки.</i>

Уповноважена особа,
що виступає від імені заявника



С. Ю. Вісич

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є