

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## КЛЕРИМЕД 500 (KLERIMED 500)

### Склад:

**діюча речовина:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кларитроміцину 515,50 мг еквівалентно кларитроміцину безводному 500 мг;

**допоміжні речовини:** кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрोकристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, кислота стеаринова, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, пропіленгліколь, сорбітанолеат, сухий ванільний ароматизатор, барвник хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), гідроксипропілцелюлоза, кислота сорбінова.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A09.

### Клінічні характеристики.

#### Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (фарингіт, синусит, тонзиліт);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (фолікуліт, еризипелоїд);
- дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*;
- профілактика дисемінованих інфекцій, спричинених комплексом *Mycobacterium avium* (МАК) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кількістю CD<sub>4</sub>-лімфоцитів  $\leq 100/\text{мм}^3$ ;
- ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти, яке спричиняють омепразол або лансопразол (активність кларитроміцину проти *H. pylori* є вищою при нейтральному рН, ніж при кислому рН);
- лікування одонтогенних інфекцій.

**Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, інших макролідних антибіотиків. Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з наступних препаратів: цизаприд, пімозид, терфенадин, астемізол (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)), ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), ловастатин або симвастатин (через ризик виникнення рабдоміолізу; лікування цими лікарськими засобами необхідно припинити під час лікування кларитроміцином) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, які мали в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes).

Пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю, які приймають Р-глікопротеїн або сильний інгібітор СYP3A4 (наприклад кларитроміцин), сумісне застосування колхіцину протипоказане.

#### Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей старше 12 років становить 250 мг 2 рази на добу (оскільки таблетки не підлягають розподілу, при необхідності призначають препарат в інших лікарських формах або іншому дозуванні в таблетці), при тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг 2 рази на добу. Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії та синуситів, які потребують від 6 до 14 днів терапії. Клеримед 500 можна

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

*Застосування пацієнтам із мікобактеріальною інфекцією.*

Рекомендована доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на добу.

Лікування МАК інфекцій у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність препарату. Кларитроміцин слід застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

Тривалість лікування інших нетуберкульозних мікобактеріальних інфекцій визначається лікарем індивідуально.

*Профілактика МАК інфекцій:* рекомендована доза кларитроміцину для дорослих становить 500 мг 2 рази на добу.

*Лікування одонтогенних інфекцій.*

Застосовувати по 250 мг 2 рази на добу протягом 5 днів (оскільки таблетки не підлягають розподілу, при необхідності призначають препарат в інших лікарських формах або іншому дозуванні в таблетці).

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

Потрійна терапія (7-14 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на добу упродовж 7-14 днів застосовувати разом з ланзопразолом та амоксициліном у відповідному дозуванні.

Потрійна терапія (7 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на добу упродовж 7 днів застосовувати разом з ланзопразолом та метронідазолом у відповідних до схем лікування дозуваннях.

Потрійна терапія (7 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на добу упродовж 7 днів застосовувати разом з омепразолом та амоксициліном або метронідазолом у відповідних до схем лікування дозуваннях.

Потрійна терапія (10 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на добу упродовж 10 днів застосовувати разом з амоксициліном та омепразолом у відповідних до схем лікування дозуваннях.

Подвійна терапія (14 днів)

Звичайна доза кларитроміцину становить 500 мг 3 рази на добу упродовж 14 днів. Кларитроміцин слід застосовувати разом з омепразолом.

*Застосування особам літнього віку:* як для дорослих.

*Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю:* зазвичай в коригуванні дози немає потреби, за винятком пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.). Якщо потрібне коригування, то дозу слід зменшити наполовину, наприклад 250 мг 1 раз на добу або 250 мг 2 рази на добу при тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не має перевищувати 14 днів.

### ***Побічні реакції.***

Перед застосуванням препарату, як і всіх антибіотичних засобів, необхідно визначити у пацієнта наявність підвищеної чутливості до антибіотиків та лідокаїну, зробивши шкірну пробу.

Кларитроміцин зазвичай переноситься добре.

Найчастішими та загальними 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.

У переліку зазначені усі відомі побічні дії, які можуть виникнути під час застосування кларитроміцину.

*Інфекції та інвазії:* целюліт<sup>1</sup>, кандидоз ротової порожнини, гастроентерит<sup>2</sup>, інфекція<sup>3</sup>, вагінальна інфекція, псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма.

*З боку крові і лімфатичної системи:* лейкопенія, нейтропенія<sup>4</sup>, тромбоцитемія<sup>3</sup>, еозинофілія<sup>4</sup>, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* анафілактоїдні реакції<sup>1</sup>, гіперчутливість, анафілактичні реакції.

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

*З боку психіки:* безсоння, тривожність, нервозність, скрикування<sup>3</sup>, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння.

*З боку центральної нервової системи:* дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку, втрата свідомості<sup>1</sup>, дискінезія<sup>1</sup>, запаморочення, сонливість, тремор, судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія.

*З боку органів слуху та порушення лабіринту:* запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

*Кардіальні порушення:* зупинка серця<sup>1</sup>, фібриляція передсердь<sup>1</sup>, подовження інтервалу QT, екстасистоли<sup>1</sup>, відчуття серцебиття, піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія.

*Судинні порушення:* вазодилатація<sup>1</sup>, крововилив.

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

*З боку травної системи:* діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі, езофагіт<sup>1</sup>, гастроєзофагеальне рефлюксне захворювання<sup>2</sup>, гастрит, прокталгія<sup>2</sup>, стоматит, глосит, здуття живота<sup>4</sup>, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

*З боку гепатобіліарної системи:* відхилення від норми функціональних тестів печінки, холестаза<sup>4</sup>, гепатит<sup>4</sup>, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ<sup>4</sup>, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* висипання, гіпергідроз, бульозний дерматит<sup>1</sup>, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип<sup>3</sup>, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, хвороба Шенлейна-Геноха.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язові спазми<sup>3</sup>, скелетно-м'язова ригідність<sup>1</sup>, міалгія<sup>2</sup>, рабдоміоліз<sup>2</sup> (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно зі статинами, фібратами, колхіцином або алопуринолом), міопатія.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* підвищення креатиніну крові<sup>1</sup>, підвищення сечовини крові<sup>1</sup>, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

*Загальні порушення у місці введення:* флебіт у місці введення<sup>1</sup>, біль, запалення у місці введення<sup>1</sup>, нездужання<sup>4</sup>, лихоманка<sup>3</sup>, астенія, біль у грудях<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, стомленість<sup>4</sup>.

*Лабораторні дослідження:* зміна співвідношення альбумін-глобулін<sup>1</sup>, підвищення рівня лужної фосфатази в крові<sup>4</sup>, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові<sup>4</sup>, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

*1,2,3,4* Про дані побічні реакції повідомлялося тільки при застосуванні препарату у формі:

*1 – порошка ліофілізованого для приготування розчину для інфузій, 2 – таблеток пролонгованої дії, 3 – суспензії, 4 – таблеток негайного вивільнення.*

Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк.

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

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.

*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, 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 спостерігалось значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У кількох пацієнтів спостерігалось підвищення вмісту сечовини крові.

**Передозування. Симптоми.** Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. **Лікування.** Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунку та симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не вивчалася. Тому кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю, крім випадків, коли користь від застосування для вагітної буде перевищувати ризик для плода. Кларитроміцин проникає у грудне молоко, тому під час застосування кларитроміцину годування груддю слід припинити.

**Діти.** Лікарський засіб у даному дозуванні в таблетці не призначається дітям віком молодше 12 років.

**Особливості застосування.** Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинити надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і розпочати відповідну терапію. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю. Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотним. В деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним випадком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів та симптомів гепатиту як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у животі.

Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD), повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile* у всіх пацієнтів з 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 препаратів. Повідомлялося про посилення симптомів *myasthenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин. Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок. Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо пацієнтам літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам зі станом здоров'я, пов'язаним з підвищеною тенденцією до розвитку подовження інтервалу QT і *torsades de pointes*.

#### **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 бета-лактамі антибіотики (наприклад алергія), у якості препаратів першого вибору можуть застосовуватися інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. У даний 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, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозний висип, що супроводжується еозинофілією та виникненням системних симптомів (DRESS-синдром), хвороба Шенляйна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

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

Слід звернути увагу на 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 розвинутися резистентність мікроорганізмів *H. pylori* до кларитроміцину.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції (запаморочення, сонливість) на час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

**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.

Підвищення рівнів цизаприду, пімозиду і терфенадину в сироватці крові спостерігалось при їх супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsade de pointes. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

*Ерготамін/дигідроерготамін*

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 звіробоя), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів 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 рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в 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 спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

*Етравірин*

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

*Флюконазол*

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

*Ритонавір*

Застосування ритонавіру і кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину.  $C_{max}$  кларитроміцину підвищувалося 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 CLCr 30-60 мл/хв дозу

кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (CL<sub>Cr</sub> < 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 (хінідин або дизопірамід)*

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.

*СУРЗА*

Спільне застосування кларитроміцину, відомого інгібітору ферменту СУРЗА, і препарату, що головним чином метаболізується СУРЗА, 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 СУРЗА, особливо якщо СУРЗА-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози, і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СУРЗА у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин. Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же СУРЗА 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.

Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

*Омепразол*

Застосування кларитроміцину у комбінації з омепразолом дорослим здоровим добровольцям 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 ймовірність 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*

Зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

*Тріазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, тріазолам)*

Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються СУРЗА, включаючи тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СУРЗА (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином мало ймовірний.

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

### Інші види взаємодій

#### *Колхіцин*

Колхіцин є субстратом СYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати СYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і СYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину.

#### *Дигоксин*

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 спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиназину дітям не повідомлялося.

#### *Фенітоїн та вальпроат*

Були повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (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.

Можлива також двобічно спрямована лікарська взаємодія між кларитроміцином і атазановіром, інтраконазолом, саквінавіром.

#### *Верапаміл*

Повідомлялося про розвиток артеріальної гіпотензії, брадиаритмії та лактоацидозу при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

### Пероральні гіпоглікемічні засоби/Інсулін

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

### Пероральні антикоагулянти

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

### Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»).

Як і інші макроліди, кларитроміцин спричиняв підвищення концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Рідко повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні цих лікарських засобів. Потрібне спостереження за пацієнтами щодо ознак та 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).

## **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 виявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі 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 *H. 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 штамми *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактазу, нечутливі до кларитроміцину.

#### Мікробіологія

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

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

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

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

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

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів не чутливі до кларитроміцину.

Helicobacter: *H. 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*.

Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*.

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

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus*.

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

Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni*.

Кларитроміцин чинить бактерицидну дію проти кількох штамів бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* та *Campylobacter spp.* Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН-кларитроміцин). Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1-2 рази слабша за материнську субстанцію, 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 виявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae*, залежно від штаму мікроорганізму.

#### Фармакокінетика.

Кларитроміцин швидко та добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту після перорального застосування препарату у формі таблеток. Мікробіологічно активний метаболіт 14-гідроксикларитроміцину 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-гідроксиметаболіту. 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 з сечею. При дозі 500 мг 2 рази на день виведення препарату з сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-гідроксикларитроміцин 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 % початкової 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 та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом з омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, розмір ядра приблизно 19 x 10 мм.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Упаковка.** По 7 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Медокемі ЛТД/  
Medochemie LTD.

**Місцезнаходження.**

1-10, вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр/  
1-10, Constantinoupoleos street, Limassol, 3011, Cyprus.