

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КЛАБАКС ОД
(KLAVAX OD)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину;

допоміжні речовини: гіпромелоза, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, тальк, магнію стеарат, пропіленгліколь, титану діоксид (Е 171), ванілін, гідроксипропілцелюлоза, барвник хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонговані дії.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A09.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами.

- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт тощо).
- Інфекції шкіри і м'яких тканин (фолікуліт, бешиха тощо).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та інших компонентів препарату.
- Одночасне застосування з будь-яким 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 (статиї), що у значній мірі метаболізуються СУР3А4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).
- Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.
- Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СУР3А4) з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв (оскільки ця форма препарату не дозволяє зменшити дозу нижче 500 мг в день).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і дітей віком від 12 років становить 500 мг 1 раз на день під час їжі. При більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг 1 раз на день (2 таблетки по 500 мг).

Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії і синуситів, які вимагають 6-14 днів терапії.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю: цю форму препарату не застосовують пацієнтам з

тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), оскільки вона не дозволяє адекватно зменшити дозу. Таким пацієнтам застосовують таблетки кларитроміцину негайного вивільнення («Клади», таблетки по 250 мг). Для пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) дозу знижують на 50 % до максимальної дози кларитроміцину – 1 таблетка пролонгованої дії в день.

Побічні реакції.

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

Нижче представлені побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі пролонгованої дії.

Порушення з боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинофілія⁴; агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Порушення з боку імунної системи: анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість; анафілактичні реакції.

Порушення з боку метаболізму і живлення: анорексія, зниження апетиту; гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки: безсоння; тривожність, нервозність³, вскрикування³; психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

Порушення з боку центральної нервової системи: дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку; втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор; судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

Порушення з боку органів слуху і лабіринтні порушення: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах; втрата слуху.

Кардіальні порушення: зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстрасистоли¹, відчуття серцебиття; піруетна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), шлуночкова тахікардія.

Судинні порушення: вазодилатація¹; крововилив.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма¹, носова кровотеча², емболія судин легень¹.

Порушення з боку травної системи: діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; езофагіт¹, гастроєзофагеальне рефлюксне захворювання², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

Порушення гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки; холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ; печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз; бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип³; синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, хвороба Шенлейна–Геноха.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія²; рабдоміоліз² (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцину застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія.

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: підвищення креатиніну крові¹, підвищення сечовини крові¹; ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та реакції у місці введення: флебіт у місці введення¹; біль, запалення у місці введення¹; нездужання⁴, лихоманка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, стомленість⁴.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові⁴; підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

** Частота невідома, оскільки про ці реакції повідомлялося добровільно з популяції пацієнтів невстановленого розміру. Не завжди можливо точно встановити їх частоту або причинний зв'язок з прийомом препарату. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більше ніж 1 мільярд пацієнто-днів.*

1,2,3,4 Про ці побічні реакції повідомлялося тільки при застосуванні препарату у формі: 1 – порошку 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, переважним чином у пацієнтів, що 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.

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

Пацієнти з порушенням імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано, часто було важко 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 аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення вмісту сечовини крові.

Передозування.

Існуючі повідомлення вказують на те, що 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, паранормальна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунку і симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, малоімовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз істотно змінювали рівень кларитроміцину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності та годування груддю не встановлена. Не слід застосовувати препарат у період вагітності та годування груддю без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Кларитроміцин виділяється в грудне молоко.

Діти.

Застосування таблеток кларитроміцину у дітей віком до 12 років не вивчалось. Дітям цього віку можна застосовувати препарат у формі суспензії.

Особливості застосування.

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

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

З обережністю слід застосовувати препарат у пацієнтів 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 ступеню та є зазвичай оборотним. В деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з фатальним кінцем, 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 ділянці живота. Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним кінцем, 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 у пацієнтів 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 у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно знизити для всіх пацієнтів, що отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання»).

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

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 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).

Пневмонія

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

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

Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, кожен з яких може бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У випадках, коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад, алергія), в якості препаратів першого вибору можуть застосовуватися інші антибіотики, наприклад, кліндаміцин. В 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, 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 СYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід брати до уваги можливу перехресну резистентність між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/Інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід та розіглітазон кларитроміцин може інгібувати ензим СУР3А, 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 відношення) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СУР3А4, і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному 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 зі статинами. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СУР3А (наприклад флувастатину).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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 тощо.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів строго 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 тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsade de pointes. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків

Постмаркетингові повідомлення свідчать, що 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. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину

Лікарські засоби, що є індукторами СУР3А (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 монітування плазмових рівнів індуктора СУР3А, які можуть бути підвищені через інгібування СУР3А кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора СУР3А4). 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.

Ефавіренс, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренс, 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 по відношенню до різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто 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 пониженою 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 %. Візначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. У пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: при CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 % до максимальної дози – 1 таблетка пролонгованої дії в день; при $CL_{CR} < 30$ мл/хв – дану форму препарату не слід застосовувати, оскільки вона не дозволяє адекватно знизити дозу. В цій групі пацієнтів можна застосовувати таблетки кларитроміцину негайного вивільнення (Клацид, таблетки по 250 мг). Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити у пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру в 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-моніторування для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.

СYP3A-пов'язані взаємодії

Спільне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, своєю чергою, 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, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин. Відомо (або припускається), що нижчезазначені лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим 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, триазолам 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 в комбінації з омепразолом у дорослих здорових добровольців 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 плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (сильденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що 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 популяції пацієнтів без CYP2D6 метаболізм відбувається через CYP3A. У цій популяції пригнічення CYP3A призводить до значного підвищення плазмових концентрацій толтеродину. Для таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Триазолбензодіазепіни (наприклад, альпразолам, 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 CYP3A, включаючи триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

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 триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливе посилення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій

Колхіцин

Колхіцин є субстратом CYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно знизити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів із нормальною нирковою та печінковою функцією. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно фатальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину ВІЛ-інфікованим пацієнтам може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, 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. Досліджень взаємодії таблеток кларитроміцину пролонгованої дії і зидовудину не проводилося.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СУР3А, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СУР3А (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.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) з атазанавіром (400 мг один раз на день), які є субстратами та інгібіторами СУР3А, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Дози кларитроміцину, вищі ніж 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 СУР3А4 (такими як, верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, що отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмії та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами СУР3А, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення проявів чи симптомів підсиленого 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 СУР3А, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення АUC рівноважного стану на 177 % та C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому АUC та C_{max} кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих 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 застосовується разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливий вплив ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

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. Таблетки пролонгованої дії є однорідною кристалічною основою, яка при проходженні через шлунково-кишковий тракт забезпечує тривале вивільнення діючої речовини.

Препарат виявляє високу ефективність *in vitro* відносно широкого спектра аеробних та анаеробних грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай вдвічі нижчі за МПК еритроміцину. Кларитроміцин *in vitro* високоефективний стосовно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas*, як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, нечутливі до кларитроміцину.

Мікробіологія

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

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus 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 нечутливі до кларитроміцину. 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-ОН-кларитроміцин. Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1–2 рази слабкіша за материнську субстанцію, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту вдвічі 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.
Кінетика таблеток кларитроміцину пролонгованої дії порівнювалася з такою для таблеток негайного вивільнення по 250 і 500 мг. Величина абсорбції була еквівалентна при застосовуванні еквівалентних доз. Абсолютна біодоступність складає близько 50 %. При багаторазовому прийомі препарату кумуляції не виявлено і характер метаболізму в організмі людини не змінюється.

Здорові суб'єкти

Після прийому кларитроміцину, таблеток пролонгованої дії, внутрішньо після їжі по 500 мг на день рівноважні максимальні концентрації (C_{max}) кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину у плазмі крові складають 1,3 і 0,48 мкг/мл, відповідно. Періоди напіввиведення препарату і його метаболіту склали відповідно 5,3 і 7,7 години. Після прийому 1000 мг кларитроміцину СР на день рівноважні максимальні концентрації кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину складають у середньому 2,4 мкг/мл і 0,67 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення материнської субстанції і її основного метаболіта складають 5,8 і 8,9 години відповідно. T_{max} при прийомі 500 мг і 1000 мг на день досягався через 6 годин. Рівноважні концентрації 14-ОН-кларитроміцину не збільшуються пропорційно дозі кларитроміцину, а періоди напіввиведення кларитроміцину і його основного метаболіта збільшуються з підвищенням дози. Нелінійний характер фармакокінетики кларитроміцину пов'язаний із зменшенням утворення 14-гідроксильованого і N-деметильованого метаболітів при застосуванні вищих доз. З сечею виводиться близько 40 % дози кларитроміцину, через кишечник – 30 %.

Пацієнти

Кларитроміцин і його 14-ОН-метаболіт широко розподіляються у тканинах і рідинах організму. Після перорального прийому вміст кларитроміцину у спинномозковій рідині залишається невисоким (1–2 % від рівня в сироватці крові при нормальному стані гематоенцефалічного бар'єра). Концентрація кларитроміцину у тканинах зазвичай у кілька разів вище, ніж у сироватці крові.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції печінки, але зі збереженою функцією нирок, корекція дози кларитроміцину не потрібна.

Порушення функції нирок.

При порушенні функції нирок збільшуються мінімальні і максимальні концентрації у плазмі крові, період напіввиведення і площа під кривою «концентрація/ час» кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину. Константа елімінації і виведення з сечею зменшуються. Ступінь зміни цих показників залежить від ступеня порушення функції нирок – чим важче порушення, тим більше виражені зміни показників.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку рівень кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину в крові був вищий, а виведення повільніше у порівнянні з таким у людей молодшого віку. Зміна фармакокінетики у літніх людей пов'язана в першу чергу з порушенням функціонального стану нирок, а не з віком пацієнта.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовті, двоопуклі, овальної форми, вкриті оболонкою таблетки; на таблетці чорними харчовими чорнилами напис «CLNXL» - з одного боку.

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому місці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ранбаксі Лабораторіз Лімітед.

Місцезнаходження.

Індастріал Ареа 3, Девас – 455001, Індія.

Industrial Area - 3, Dewas – 455001, India.