

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛАЦИД® СР
(KLACID® SR)

Склад:

діюча речовина: кларитроміцин;

1 таблетка містить кларитроміцину 500 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, натрію альгінат, натрію-кальцію альгінат, лактози моногідрат, повідон К30, тальк, кислота стеаринова, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 8000, титану діоксид (Е 171), хіноліновий жовтий (Е 104), кислота сорбінова.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овалоїдної форми, жовтого кольору, без маркування.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів.

Мікробіологія

Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка.

Препарат виявляє високу активність *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* має високу активність стосовно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae*. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas*, як і інші грамнегативні бактерії, що не ферментують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.

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

Аеробні грамположитивні 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), який включає *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 нижчезазначених мікроорганізмів, однак клінічна ефективність та безпека його застосування не встановлені.

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

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

Анаеробні грамположитивні 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 ефективність материнської субстанції, 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.

Тести на чутливість

Кількісні методи, що вимагають вимірювання діаметра зони, дають найбільш точні оцінки чутливості бактерій до протимікробних препаратів. В одній з рекомендованих процедур для тестування чутливості використовують диски, імпрегновані 15 мкг кларитроміцину (дифузійний тест Кірбі – Бауера); при інтерпретації співвідносять діаметр зони пригнічення для цього диска зі значеннями МПК для кларитроміцину. МПК визначається методом розведення в бульйоні або агарі.

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

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

Граничні значення

Європейським комітетом з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) встановлено нижчезазначені граничні значення.

Граничні значення (МПК, мг/л)		
Мікроорганізм	Чутливий (\leq)	Стійкий ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 мг/л	2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C та G</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л
<i>Viridans group streptococcus</i>	НД	НД
<i>Haemophilus spp.</i>	1 мг/л	32 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 мг/л ¹	0,5 мг/л

¹Граничні значення розраховані з урахуванням епідеміологічних точок відсікання (ECOFFs), які розрізняють ізоляти дикого типу від ізолятів зі зниженою чутливістю.

«НД» означає недостатність доказів того, що зазначений вид є підходящою мішенню для терапії препаратом.

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.

In vitro. Згідно з дослідженнями *in vitro* зв'язування кларитроміцину з білками плазми крові людини становить в середньому 70 % при концентраціях 0,45–4,5 мкг/мл. Зменшення зв'язування до 41 % при концентрації 45,0 мкг/мл свідчить про можливе насичення зв'язку, але це відбувалося лише при концентраціях, які значно перевищують терапевтичні.

In vivo. Дослідження на тваринах продемонстрували, що концентрації кларитроміцину в усіх тканинах організму, за винятком центральної нервової системи, у кілька разів вищі, ніж у сироватці крові. Найвищі концентрації реєструвалися в печінці та легенях, де співвідношення концентрацій у тканині і плазмі досягало значень від 10 до 20.

Здорові добровольці. Після перорального прийому кларитроміцину у формі таблеток пролонгованої дії після їди по 500 мг на добу рівноважні максимальні концентрації (C_{max}) кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину у плазмі крові становлять 1,3 і 0,48 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення препарату і його метаболіту становлять відповідно 5,3 і 7,7 години. Після прийому 1000 мг кларитроміцину на добу у формі таблеток пролонгованої дії рівноважні максимальні концентрації кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину становлять у середньому 2,4 мкг/мл і 0,67 мкг/мл відповідно. Періоди напіввиведення материнської субстанції і її основного метаболіту становлять 5,8 і 8,9 години відповідно. T_{max} при прийомі 500 мг і 1000 мг на добу досягався через 6 годин. Рівноважні концентрації 14-ОН-кларитроміцину не збільшуються пропорційно дозі кларитроміцину, а періоди напіввиведення кларитроміцину і його основного метаболіту збільшуються з підвищенням дози. Нелінійний характер фармакокінетики кларитроміцину в поєднанні з загальним зменшенням утворення 14-гідроксильованого і N-деметильованого метаболітів при застосуванні вищих доз вказує на те, що нелінійний метаболізм кларитроміцину стає більш вираженим у високих дозах. З сечею виводиться близько 40 % дози кларитроміцину, через кишечник – 30 %.

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

Порушення функції печінки. Пацієнтам 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 порівняно з такими у пацієнтів молодшого віку. Зміна фармакокінетики у літніх пацієнтів пов'язана, в першу чергу, з порушенням функціонального стану нирок, а не з віком пацієнта.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами, у дорослих та дітей віком від 12 років.

- Інфекції нижніх дихальних шляхів (наприклад бронхіт, пневмонія) (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів (наприклад синусит, фарингіт).
- Інфекції шкіри і м'яких тканин (наприклад фолікуліт, бешиха) (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо тестування на чутливість).

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 torsades de pointes), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статици), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (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»).
- Вроджене або встановлене набуте подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи torsades de pointes (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Електролітні порушення (гіпокаліємія або гіпомагніємія), через ризик подовження інтервалу QT.
- Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.
- Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) з колхіцином (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолозином.
- Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв (оскільки ця форма препарату не дає змоги зменшити дозу нижче 500 мг на добу). Усі інші форми препарату можна застосовувати таким пацієнтам.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин

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

Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, внаслідок чого підвищувалися рівні терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і torsades de pointes (див. «Протипоказання»). У ході дослідження у 14 добровольців при одночасному застосуванні кларитроміцину і терфенадину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2–3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні явища відмічалися і при одночасному 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 та інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).

Пероральний мідазолам

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Одночасне застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їхню концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при одночасному застосуванні кларитроміцину та вищезазначених статинів. Якщо лікування кларитроміцином не можна уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити на період такого лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути не можна, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення симптомів міопатії.

Ломітапід

Одночасний прийом кларитроміцину з ломітапідом протипоказаний через можливість значного підвищення рівня трансаміназ (див. «Протипоказання»).

Вплив інших лікарських засобів на кларитроміцин

Лікарські засоби, що є індукторами СYP3A (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 СYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування СYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора СYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

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

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин

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

Етравірин

Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має понижenu 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.

Флуконазол

Одночасне застосування флуконазолу 200 мг на добу і кларитроміцину 500 мг 2 рази на добу у 21 здорового добровольця призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювались при одночасному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір

Фармакокінетичне дослідження показало, що одночасне застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалася на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 % при одночасному застосуванні ритонавіру. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через широкий терапевтичний діапазон зменшення дози кларитроміцину пацієнтам з нормальною функцією нирок не потрібне. Пацієнтам з нирковою

недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину потрібно знизити на 50 %. Для пацієнтів з $CL_{CR} < 30$ мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. В цьому випадку дану форму препарату не слід застосовувати, оскільки вона не дає змоги адекватно знизити дозу (цій групі пацієнтів можна застосовувати таблетки кларитроміцину негайного вивільнення (Клацид[®], таблетки по 250 мг)). Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір (див. нижче «Двобічно спрямовані лікарські взаємодії»).

Вплив кларитроміцину на інші лікарські засоби

Антиаритмічні засоби

Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток torsades de pointes при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT протягом одночасного застосування кларитроміцину з цими препаратами. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

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

СYP3A-пов'язані взаємодії

Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту 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 побічні ефекти. 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 значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що головним чином метаболізується СYP3A, для 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, ривароксабан, апіксабан), атипові антипсихотичні засоби (наприклад кветіапін), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, сиролімус, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теofilіну і вальпроату, що метаболізуються іншими ізоферментами системи цитохрому P450.

Пероральні антикоагулянти прямої дії (ПАПД)

ПАПД дабігатран є субстратом ефлюксного переносника P-гр (P-глікопротеїну). Ривароксабан та апіксабан метаболізуються з участю СYP3A4 і також є субстратами P-гр. Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з цими препаратами, особливо пацієнтам із високим ризиком кровотечі (див. «Особливості застосування»).

Омепразол

Кларитроміцин (500 мг кожні 8 годин) застосовували в комбінації з омепразолом (40 мг на добу) дорослим здоровим добровольцям. Рівноважні концентрації омепразолу в плазмі підвищувалися (C_{max} , AUC_{0-24} і $t_{1/2}$ підвищувалися на 30 %, 89 % і 34 % відповідно) при одночасному застосуванні кларитроміцину. При застосуванні тільки омепразолу середнє

значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при одночасному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл

Кожен з цих інгібіторів фосфодіестерази метаболізується (принаймні частково) за участю СYP3A, а СYP3A може інгібуватися одночасно прийнятим кларитроміцином. Одночасний прийом кларитроміцину з силденафілом, тадалафілом або варденафілом може призводити до збільшення експозиції інгібітора фосфодіестерази, тому слід розглядати питання про зниження дози силденафілу, тадалафілу або варденафілу.

Теофілін, карбамазепін

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще ($p \leq 0,05$) 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 плазматичних концентрацій толтеродину. Для таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

Триазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам)

При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 рази після внутрішньовенного введення мідазоламу. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. При оральному шляху введення мідазоламу, при якому пресистемна елімінація препарату може виключатися, ймовірніше, буде спостерігатися взаємодія на зразок тієї, що спостерігається при внутрішньовенному введенні мідазоламу, а не при пероральному. Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином мало ймовірний.

Існують постмаркетингові повідомлення про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (таких як сонливість і сплутаність свідомості) при одночасному застосуванні кларитроміцину і триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, беручи до уваги можливе посилення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій

Колхіцин

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

Дигоксин

Дигоксин вважається субстратом ефлюксного переносника – P-глікопротеїну (P-gp). Відомо, що кларитроміцин може пригнічувати P-gp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і дигоксину пригнічення P-gp кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин одночасно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин

Одночасне пероральне застосування таблеток кларитроміцину і зидовудину у ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального

зидовудину при одночасному прийомі; цього значною мірою можна уникнути, дотримуючись 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксінозину у ВІЛ-інфікованих дітей не повідомлялося. Така взаємодія малоімовірна у разі застосування кларитроміцину у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Фенітоїн та вальпроат

Були спонтанні та опубліковані 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 їхніх рівнів у сироватці крові.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії

Атазанавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) з атазанавіром (400 мг один раз на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням АUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має широкий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом 30–60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв, використовуючи відповідну лікарську форму. Дози кларитроміцину, що перевищують 1000 мг на добу, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів

Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СYP3A4 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися концентрації у плазмі як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, що отримували кларитроміцин і верапаміл одночасно, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадіаритмія та лактоацидоз.

Ітраконазол

Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами СYP3A, в зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати рівні ітраконазолу в плазмі крові та навпаки. При застосуванні ітраконазолу одночасно з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір

Одночасне застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) і саквінавіру (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на добу), які є субстратами та інгібіторами СYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення АUC в рівноважному стані і C_{max} саквінавіру на 177 % і 187 % в порівнянні з тими ж показниками, які спостерігалися при застосуванні 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 у досліджених дозах/ лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовують разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливий вплив ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Особливості застосування.

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

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

Кларитроміцин виводиться головним чином через печінку. Тому слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки. Також слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з помірним або тяжким порушенням 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 та є зазвичай оборотним. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком (див. «Побічні реакції»), яка в основному була асоційована з уже наявними захворюваннями печінки або застосуванням інших гепатотоксичних препаратів. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких симптомів гепатиту, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або чутливість у ділянці живота.

Про розвиток псевдомембранозного коліту від помірного до загрожуючого життю ступеня тяжкості повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі макролідів. Про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), від легкого ступеня тяжкості до коліту з летальним наслідком, повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Терапія антибактеріальними препаратами порушує нормальну мікрофлору кишечника, що може призвести до надмірного росту *C. difficile*. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, повідомлялося через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.

Таким чином, у разі розвитку персистуючої діареї під час терапії кларитроміцином слід розглядати питання про припинення терапії кларитроміцином незалежно від наявності показання до застосування. Необхідно провести випробування з метою виявлення мікроорганізмів та розпочати адекватне лікування. Слід уникати застосування препаратів, що пригнічують перистальтику.

Колхіцин

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином протипоказане (див. «Протипоказання»).

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

Серцево-судинні ускладнення

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

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

Кларитроміцин протипоказаний пацієнтам з гіпокаліємією або гіпомagneмією (див. «Протипоказання»).

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

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

Епідеміологічні дослідження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів показали мінливі результати. В ході деяких спостережних досліджень виявлено рідкий короткостроковий ризик виникнення аритмії, інфаркту міокарда та смертності від серцево-судинних захворювань, пов'язаний із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Такі результати слід порівнювати з перевагами лікування при призначенні кларитроміцину.

Пневмонія

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

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

Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, які можуть бути резистентними до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У разі неможливості застосування бета-лактамічних антибіотиків (наприклад, при алергії) як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, такі як кліндаміцин. На сьогодні макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, зокрема інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*, *aspe vulgaris*, бешихового запалення, та у ситуаціях, коли не можна застосовувати пеніциліни.

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

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому CYP3A4 (див. «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.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

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

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

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

Пероральні антикоагулянти

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

Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з пероральними антикоагулянтами прямої дії, такими як дабігатран, ривароксабан та апіксабан, особливо

пацієнтам із високим ризиком кровотечі (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини.

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

Препарат містить 15,3 мг натрію в одній таблетці. Якщо пацієнти, які знаходяться на дієті з контрольованим вмістом натрію, приймають по 2 таблетки препарату 1 раз на добу, необхідно брати до уваги загальну кількість натрію (сумарно 30,6 мг в одній дозі).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності не встановлена. На основі різних результатів, отриманих в ході досліджень на тваринах, та з досвіду застосування людині не можна виключати можливість побічного впливу на ембріофетальний розвиток. В ході деяких спостережних досліджень, які оцінювали вплив кларитроміцину протягом першого та другого триместрів, повідомлялося про підвищений ризик викидня порівняно з незастосуванням антибіотиків або застосуванням інших антибіотиків протягом цього ж періоду. Найвні епідеміологічні дослідження ризику значних вроджених вад розвитку через застосування макролідів, включаючи кларитроміцин, під час вагітності дають суперечливі результати. В зв'язку з цим не слід застосовувати препарат у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Годування груддю

Кларитроміцин виділяється в грудне молоко людини у малих кількостях. Було підраховано, що немовля, яке перебуває виключно на грудному вигодовуванні, отримує близько 1,7 % материнської дози кларитроміцину, скоригованої з урахуванням маси тіла матері.

Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю не була встановлена.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і дітей віком від 12 років становить 500 мг 1 раз на добу під час їди. При більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг 1 раз на добу (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.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Цю форму препарату не застосовують пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), оскільки вона не дає змоги адекватно зменшити дозу. Таким пацієнтам застосовують таблетки кларитроміцину негайного вивільнення (Клацид[®], таблетки по 250 мг). Для пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) дозу знижують на 50 %, максимальна доза кларитроміцину – 1 таблетка пролонгованої дії на добу.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми. 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, параноїдна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

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

Побічні реакції.

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

Нижче представлено побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі таблеток пролонгованої дії. Побічні реакції, що принаймні можливо пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), з невідомою частотою* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; частоту визначити неможливо з наявних даних). В межах кожної групи побічні реакції представлено в порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.

Інфекції та інвазії: нечасті – целюліт¹, кандидоз, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція; з невідомою частотою – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

Порушення з боку крові і лімфатичної системи: нечасті – лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинofilія⁴; з невідомою частотою – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Порушення з боку імунної системи: нечасті – анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість; з невідомою частотою – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

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

Порушення з боку психіки: часті – безсоння; нечасті – тривожність, нервозність³; з невідомою частотою – психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

Порушення з боку центральної нервової системи: часті – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль; нечасті – втрата свідомості¹, дискінезія¹, запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аноsmія, парестезія.

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

Кардіальні порушення: нечасті – зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстрасистоли¹, відчуття серцебиття; з невідомою частотою – torsades de pointes, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

Судинні порушення: часті – вазодилатація¹; з невідомою частотою – крововилив.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасті – астма¹, носова кровотеча², емболія судин легенів¹.

Порушення з боку травної системи: часті – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасті – езофагіт¹, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; з невідомою частотою – гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.

Порушення гепатобіліарної системи: часті – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасті – холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; з невідомою частотою – печінкова недостатність, гепатоцелюлярна жовтяниця.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: часті – висипання, гіпергідроз; нечасті – бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип³; з невідомою частотою – тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS)), акне, хвороба Шенлейна – Геноха.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасті – м'язові спазми³, скелетно-м'язова ригідність¹, міалгія²; з невідомою частотою – рабдоміоліз^{2**}, міопатія.

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

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

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

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

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

^{1,2,3,4}Про ці побічні реакції 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.

Дуже рідко з'являються повідомлення про виявлення таблеток кларитроміцину негайного вивільнення у випорожненнях, багато з яких спостерігалися у пацієнтів з анатомічними (включаючи ілеостомію або колостомію) або функціональними розладами шлунково-кишкового тракту зі скороченим часом шлунково-кишкового транзиту. У декількох повідомленнях залишки таблеток було виявлено в контексті діареї.

Пацієнтам, у яких виявлено залишок таблеток у випорожненнях і стан яких не покращується під час застосування препарату, рекомендовано перейти на застосування іншої лікарської форми кларитроміцину (наприклад суспензії) або інший антибіотик.

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 протягом тривалого часу для лікування мікобактеріальних інфекцій, часто було важко відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.

У дорослих пацієнтів, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ в сироватці крові. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті.

У цих пацієнтів з порушенням імунної системи проводили оцінку лабораторних показників, аналізуючи ті показники, що виходять за межі значного аномального рівня (тобто крайньої верхньої або нижньої межі) для визначеного тесту. За цим критерієм, у 2–3 % цих пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалось значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ та аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів азоту сечовини в крові.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 5 або 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; по 7 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія/S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy.