

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КЛАРИТРОМІЦИН
(CLARITHROMYCIN)

Склад:

діюча речовина: clarithromycin;

1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію лаурилсульфат, гіпромелоза, кальцію стеарат, суміш для покриття «Opadry II Yellow» (містить: лактоза, моногідрат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Макроліди. Код АТС J01F A09.

Клінічні характеристики.

Показання. Інфекції, що спричинені чутливими до Кларитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (фарингіт, синусит, тонзиліт та ін.);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія та ін.);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (фолікуліт, еризипелоїд та ін.);
- поширені або локалізовані мікобактеріальні інфекції;
- одонтогенні інфекції;
- ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти, яке спричиняють омепразол або лансопразол (активність Кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральній позначці рН вище, ніж при кислій рН).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до Кларитроміцину, макролідів, а також до інших компонентів препарату;
- одночасне застосування з будь-яким з наступних препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин, ерготамін або дигідроерготамін;
- дитячий вік до 12 років;
- період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Кларитроміцин приймають перорально, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі.

Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована добова доза Кларитроміцину становить 500 мг, розподілена на 2 прийоми; при інфекціях важкого ступеня добова доза може бути збільшена до 1 г, розподілена на 2 прийоми.

Режим дозування і тривалість курсу лікування, яка зазвичай становить 5-14 днів, залежить від типу і тяжкості інфекції, а також чутливості збудника.

Лікування мікобактеріальної інфекції. Рекомендована доза для дорослих – 500 мг 2 рази на добу.

Лікування МАК-інфекцій у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна і мікробіологічна ефективність препарату. Кларитроміцин слід застосовувати в комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами. Тривалість лікування інших нетуберкульозних мікобактеріальних інфекцій визначає лікар індивідуально.

Профілактика МАК-інфекцій: рекомендована доза Кларитроміцину – 500 мг 2 рази на добу.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Лікування одонтогенних інфекцій: рекомендована доза Кларитроміцину – 250 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

*Для ерадикації *H. pylori** у пацієнтів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки Кларитроміцин призначають у складі комплексної терапії за затвердженими міжнародними схемами:

1. "Потрійна" терапія:

– протягом 1-2 тижнів по 2 рази на добу: Кларитроміцин 500 мг + амоксицилін 1000 мг + лансопразол 30 мг;

– протягом 1 тижня по 2 рази на добу: Кларитроміцин 500 мг + метронідазол 400 мг + лансопразол 30 мг;

– протягом 1 тижня: Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу + омепразол 40 мг 1 раз на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу (або метронідазол 400 мг 2 рази на добу);

– протягом 10 днів: Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу + омепразол 20 мг 1 раз на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу.

2. "Подвійна" терапія – протягом 2 тижнів: Кларитроміцин 500 мг 3 рази на добу + омепразол 40 мг 1 раз на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Хворим з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв дозу Кларитроміцину слід зменшити в 2 рази – по 250 мг 1 раз на добу або при більш тяжких інфекціях – по 250 мг 2 рази на добу. Лікування таких хворих триває не більше 14 днів.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

При призначенні Кларитроміцину пацієнтам з порушенням функції печінки необхідно бути обережним. Проте при збереженні нормальної функції нирок хворим з помірним або важким порушенням функції печінки корекція дози Кларитроміцину не потрібна.

У пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок дозування препарату не потребує корекції.

Побічні реакції.

Загальні реакції підвищеної чутливості і реакції з боку шкіри та її похідних: кропив'янка, шкірний висип, у поодиноких випадках – ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла.

З боку травного тракту і обміну речовин: нудота, блювання, біль у животі, здуття живота, діарея, дуже рідко – гострий панкреатит, глосит, стоматит, сухість у роті, грибок ураження слизової оболонки рота, зміна кольору язика та зубів, псевдомембранозний коліт.

З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, відчуття тривоги, дуже рідко – безсоння, депресія, кошмарні сновидіння, дзвін у вухах, тимчасова втрата слуху, порушення смакових відчуттів (дисгевзія, агевзія), порушення нюху (аносмія, паросмія), парестезії, судоми, сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації, психози і деперсоналізація.

З боку серцево-судинної системи: шлуночкова тахікардія і фібриляція шлуночків, подовження QT-інтервалу, шлуночкова тахікардія за типом «пірует».

З боку печінки і нирок: підвищення активності печінкових ферментів, підвищення показників креатиніну в сироватці крові, дуже рідко – печінкова недостатність, гепатит (в т.ч. холестатичний), жовтяниця (холестатична, гепатоцелюлярна), інтерстиціальний нефрит, у поодиноких випадках – підвищення рівня сечовини в крові.

З боку системи кровотворення: у поодиноких випадках – лейкопенія, тромбоцитопенія.

Інші: гіпоглікемія, розвиток суперінфекції, дуже рідко – міальгія, артралгія, увеїт (переважно у пацієнтів, які отримували супутню терапію рифабутином), диспное. Є дані про випадки колхіцинової токсичності (зокрема зі смертельним результатом) при поєднаному застосуванні Кларитроміцину та колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, в т.ч. на фоні ниркової недостатності.

Передозування. *Симптоми:* нудота, блювання, діарея.

Лікування: негайне промивання шлунка та симптоматичне лікування. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз не призводять до значної зміни рівня Кларитроміцину в сироватці крові.

Є дані про 1 випадок розвитку змін психічного стану, параноїдної поведінки, гіпокаліємії та гіпоксемії у пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 г Кларитроміцину.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Безпека застосування Кларитроміцину в період вагітності або годування груддю не встановлена. Не слід застосовувати препарат в період вагітності (особливо в I триместрі) за відсутності життєвих показань до застосування і без ретельної попередньої оцінки співвідношення користь/ризик. Кларитроміцин виділяється з грудним молоком. У разі необхідності застосування препарату жінкам, що годують груддю, на період лікування необхідно припинити годування груддю.

Діти. Кларитроміцин протипоказаний для застосування дітям до 12 років.

Особливості застосування.

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

Тривалий або повторний курс антибіотикотерапії може призвести до швидкого зростання резистентної мікрофлори, розвитку суперінфекцій.

Слід з обережністю призначати Кларитроміцин хворим з порушеннями функцій печінки та/або нирок, а також пацієнтам літнього віку (див. розділ "Спосіб застосування та дози").

При прийомі Кларитроміцину в період лікування або через 1-2 місяці після закінчення курсу лікування можливі порушення шлунково-кишкового тракту аж до псевдомембранозного коліту, викликаного *Clostridium difficile*. При виникненні коліту застосування Кларитроміцину слід припинити і провести відповідне лікування.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози Кларитроміцину довше, ніж рекомендується для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити пов'язані із застосуванням препарату побічні реакції і симптоми основного або супутніх захворювань.

Повідомлялося про посилення симптомів міастенії (*myasthenia gravis*) у пацієнтів, які отримують Кларитроміцин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. На даний момент повідомлень немає. Проте при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку небажаних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин є інгібітором ферменту СYP3A, тому слід з обережністю призначати Кларитроміцин з препаратами, що метаболізуються за допомогою ферменту СYP3A системи цитохрому P450, оскільки це може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, у свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. До таких препаратів відносяться: алпразолам, 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, теofilіну і вальпроату, які метаболізуються одним з ізоферментів системи цитохрому P450.

Сильні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренз, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин, можуть підвищувати метаболізм Кларитроміцину, знижуючи його концентрацію в плазмі крові, але підвищуючи 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 унаслідок поєднаного

застосування Кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Флуконазол. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при одночасному застосуванні з флуконазолом. Змінювати дози Кларитроміцину непотрібно.

Ритонавір. Застосування ритонавіру і Кларитроміцину призводить до значного пригнічення метаболізму Кларитроміцину. Максимальна концентрація Кларитроміцину підвищується на 31 %, мінімальна – на 182 % і AUC збільшується на 77 %. Спостерігається повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через великий терапевтичний діапазон знижувати дози Кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок непотрібно. У пацієнтів з порушенням функції нирок необхідна корекція дози: при кліренсі креатиніну 30-60 мл/хв дозу Кларитроміцину необхідно понизити на 50 % максимальної дози; при кліренсі креатиніну ≤ 30 мл/хв – на 75 %. Дози Кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Антиаритмічні засоби. При одночасному застосуванні Кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом можливі випадки шлуночкової аритмії за типом «пірует». Тому необхідно проводити ЕКГ-моніторинг і контроль рівня цих препаратів в крові під час лікування Кларитроміцином.

Одночасне застосування Кларитроміцину з терфенадином, цизапридом, пімозидом або астемізолом може призводити до подовження інтервалу QT і появи аритмій, зокрема шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і аритмії за типом «пірует». Одночасного призначення цих препаратів слід уникати.

Одночасне застосування Кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціюється з ознаками гострого ерготизму, що характеризується вазоспазмом та ішемією кінцівок й інших тканин, включаючи ЦНС.

При одночасному прийомі Кларитроміцину і інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, наприклад ловастатину або симвастатину, дуже рідко спостерігався рабдоміоліз.

Омепразол. Застосування Кларитроміцину в комбінації з омепразолом призводить до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 г дорівнює 5,2; при одночасному застосуванні омепразолу з Кларитроміцином – 5,7.

При одночасному застосуванні з Кларитроміцином дія пероральних антикоагулянтів посилюється, тому необхідно контролювати величину протромбінового часу.

Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ). Існує вірогідність підвищення концентрацій в плазмі крові інгібіторів ФДЕ (сильденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх застосуванні з Кларитроміцином, що може потребувати зниження дози інгібіторів ФДЕ.

Зидовудин. Одночасне застосування Кларитроміцину і зидовудину у ВІЛ-інфікованих хворих може викликати зниження рівня зидовудину в крові.

Дигоксин. При прийомі Кларитроміцину одночасно з дигоксином може підвищуватися концентрація дигоксину в сироватці крові, що потребує в таких випадках контролю рівня останнього.

При одночасному застосуванні Кларитроміцину з рифабутином або рифампіцином концентрацією Кларитроміцину в сироватці крові знижується (більш ніж на 50 %).

Толтеродин. Зниження дози толтеродину може бути потрібно при його застосуванні з Кларитроміцином.

Тріазолбензодіазепіни (наприклад, альпразолам, мідазолам, тріазолам). Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і Кларитроміцину. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з Кларитроміцином малоімовірний. Є дані про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку ЦНС (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при одночасному застосуванні Кларитроміцину та тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість посилення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Колхіцин. При одночасному застосуванні Кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і/або СYP3A Кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів з метою виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Має бактеріостатичну дію відносно чутливих мікроорганізмів. У великих концентраціях відносно окремих мікроорганізмів може мати бактерицидну дію. Механізм антибактеріальної дії – пригнічення синтезу білка шляхом зв'язування з 50S рибосомальною субодиницею бактерій.

Кларитроміцин активний *in vitro* та в клінічній практиці відносно таких мікроорганізмів: *грампозитивні бактерії*: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*;

грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae* (*parainfluenzae*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*;

мікобактерії: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*, комплексу *Mycobacterium avium* (MAC), до складу якого входять *Mycobacterium avium* і *Mycobacterium intracellulare*;

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

Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів нечутливі до дії Кларитроміцину. Кларитроміцин активний *in vitro* відносно більшості штамів таких мікроорганізмів, проте клінічна ефективність і безпека його застосування не встановлені: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (групи C, F, G), *Viridans group streptococci*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteriodes melaninogenicus*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

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

Фармакокінетика. Після перорального застосування Кларитроміцин швидко абсорбується, досягаючи максимальної концентрації через 2-3 години. Зберігає стабільність у кислому середовищі шлунка. Застосування з їжею зменшує швидкість, але не ступінь всмоктування, що дає змогу застосовувати Кларитроміцин незалежно від прийому їжі. Біодоступність – приблизно 50 %.

Широко розподіляється в тканинах і рідинах всього організму. Особливо високі концентрації досягаються в слизовій оболонці носа, мигдаликах і легенях. Завдяки високій ліпофільності і спорідненості із цитоплазматичними мембранами, Кларитроміцин утворює вищі концентрації в клітинах і тканинах, ніж у плазмі крові. Накопичується також у високих концентраціях у лейкоцитах і макрофагах. Не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. З білками зв'язується 80 % препарату. Метаболізується печінкою з утворенням активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину, який має протимікробну активність, як і незмінена речовина. Виводиться із сечею 36 % дози, з калом – 52 %.

Період напіввиведення Кларитроміцину при нормальній функції нирок: при дозі 250 мг 2 рази на добу – 3-4 години; при дозі 500 мг 2 рази на добу – 4,5-4,8 години. Період напіввиведення 14-гідроксикларитроміцину при нормальній функції нирок: при дозі 250 мг 2 рази на добу – 5-6 годин; при дозі 500 мг 2 рази на добу – 6,9-8,7 години.

При порушенні функції нирок величина періоду напіввиведення зростає відповідно до ступеня тяжкості ниркової недостатності.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, з ризкою з одного боку таблетки та тисненням “КМП” з іншого боку. На поперечному зрізі помітно ядро білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері, 1 блістер в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.