

Состав

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка содержит кларитромицина 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кросповидон, натрия лаурилсульфат, тальк, кислота стеариновая, магния стеарат, сепифилм 752 белый, полиэтиленгликоль 4000 (макрогол 4000).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 500 мг: таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета, удлиненной формы, с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Код АТХ J01F A09.

Фармакодинамика

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов.

Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка. Лекарственное средство проявляет высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) кларитромицина обычно в два раза ниже МИК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен по отношению к *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно в отношении *H. pylori*, активность кларитромицина является более высокой при нейтральном pH, чем при кислом pH. Данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина в отношении клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к кларитромицину.

Микробиология. Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов таких микроорганизмов.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), которые включают *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метициллин- и оксациллинрезистентных штаммов стафилококков нечувствительны к кларитромицину.

Helicobacter pylori.

Кларитромицин активен *in vitro* в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C, F, G), *Viridans group streptococci*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteriodes melaninogenicus*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*.

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

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Кларитромицин оказывает бактерицидное действие против нескольких штаммов бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus*

pyogenes, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. Pylori*, *Campylobacter spp.*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный 14-гидроксикларитромицин (14-ОН кларитромицин). У большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита такая же, как и материнская субстанция или в 1–2 раза слабее, за исключением *H. influenzae*, против которого эффективность метаболита в 2 раза выше. В условиях *in vitro* и *in vivo* материнская субстанция и ее основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект против *H. influenzae*, в зависимости от штамма микроорганизма.

Фармакокинетика

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте после перорального применения лекарственного средства в форме таблеток. Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. Еда незначительно задерживает начало абсорбции кларитромицина и образование 14-гидроксиметаболита. Фармакокинетика кларитромицина нелинейная; однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 дней приема лекарственного средства. При применении 250 мг 2 раза в день 15–20 % неизмененного лекарственного средства выводится с мочой. При дозе 500 мг 2 раза в день выведение лекарственного средства с мочой интенсивнее (примерно 36 %). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10–15 % от принятой дозы. Большая часть остатка дозы выводится с калом, преимущественно с желчью. 5–10 % исходного соединения оказывается в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина 3 раза в сутки концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются по сравнению с дозой 500 мг 2 раза в сутки.

Концентрации кларитромицина в тканях в несколько раз превышают концентрацию лекарственного средства в крови. Повышенные концентрации были обнаружены как в тонзиллярной, так и в легочной тканях. Кларитромицин при терапевтических дозах на 80 % связывается с белками плазмы крови.

Кларитромицин проникает в слизистую оболочку желудка. Содержание кларитромицина в слизистой оболочке и ткани желудка выше при применении

кларитромицина вместе с омепразолом, чем при монотерапии кларитромицином.

Показания

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами.

- Инфекции верхних дыхательных путей, то есть носоглотки (тонзиллит, фарингит) и инфекции придаточных пазух носа.
- Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, острая крупозная пневмония и первичная атипичная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипеллоид, фурункулез, инфицированные раны).
- Острые и хронические одонтогенные инфекции.
- Диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*.
- Эрадикация *pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты (активность кларитромицина относительно *H. pylori* является более высокой при нейтральном pH, чем при кислом pH).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или к другим компонентам лекарственного средства.
- Одновременное применение кларитромицина и любого из следующих лекарственных средств: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин [поскольку это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*)]; алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (так как это может привести к эрготоксичности); ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз); пероральный мидазолам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT или желудочковые аритмии сердца, включая пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de*

pointes) в анамнезе (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT) (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Тяжёлая печеночная недостаточность в комбинации с почечной недостаточностью (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина и других сильнейших ингибиторов CYP3A4 с колхицином (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение нижеперечисленных лекарственных средств строго противопоказано из-за возможного развития тяжёлых последствий взаимодействий.

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин

Повышение уровней цизаприда в сыворотке крови наблюдалось у пациентов, получавших кларитромицин и цизаприд одновременно. Это может привести к удлинению интервала QT и появления аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и *torsades de pointes*. Подобные эффекты отмечались у пациентов, принимавших кларитромицин и пимозид одновременно (см. раздел «Противопоказания»).

Сообщалось о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, приводя к повышению уровня терфенадина в сыворотке крови, что иногда ассоциировалось с аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и *torsades de pointes* (см. раздел «Противопоказания»). В ходе исследования у 14 добровольцев при одновременном применении кларитромицина и терфенадина наблюдалось повышение уровня кислотного метаболита терфенадина в 2–3 раза и удлинение

интервала QT, которое не привело к какому-либо клинически видимому эффекту.

Подобные эффекты отмечаются и при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи.

Одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциируется с появлением признаков острого эрготизма, характеризующегося вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов, содержащих гранулы, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пероральный мидазолам

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 7 раз после перорального применения мидазолама. Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например флувастатина). Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению симптомов миопатии.

Влияние лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина.

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя),

могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора СYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования СYP3A кларитромицином (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего индуктора СYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Влияние других лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови, известное или предполагаемое, при котором может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин.

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная в отношении различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицину и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравирином, однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против *Mycobacterium avium complex* (МАС), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения МАС следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицина лекарственных средств.

Флуконазол.

Одновременное применение флуконазола 200 мг в сутки и кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки у 21 здорового добровольца приводило к повышению равновесной C_{min} кларитромицина на 33 %, AUC – на 18 %.

Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменяются при одновременном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир.

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводит к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. $C_{\max}$ кларитромицина повышалось на 31 %, $C_{\min}$ – на 182 % и AUC – на 77 % при одновременном применении ритонавира. Отмечается полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна снижение дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 50 %. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же коррекции дозы следует проводить для пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств.

Антиаритмические средства.

Есть сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*), возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих лекарственных средств в сыворотке крови.

Получены постмаркетинговые сообщения о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамина. Поэтому уровень глюкозы в крови следует контролировать при одновременном применении кларитромицина и дизопирамина.

Взаимодействия, связанные с CYP3A.

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента CYP3A, и лекарственного средства, которое главным образом метаболизируется CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций.

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами – субстратами CYP3A, особенно если субстрат CYP3A имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и экстенсивно метаболизируется этим ферментом.

Может потребоваться изменение дозы и, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, которое метаболизируется CYP3A, у пациентов, одновременно применяющих кларитромицин.

Известно (или предполагается), что ниже перечисленные лекарственные средства или группы лекарственных средств метаболизируются одним и тем же ферментом CYP3A: альпразолам, астемизол, карбамазепин, циклостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (варфарин), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. Но этот список неполный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующихся другим ферментом системы цитохрома P450.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин.

При совместном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент CYP3A, что может вызвать гипогликемию.

Рекомендуемый тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты.

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных антикоагулянтов может усиливать эффект последних, требует тщательного контроля протромбинового времени у пациентов.

Омепразол.

Применение кларитромицина (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев приводит к повышению равновесных концентраций омепразола в плазме крови (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ повышались на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов составило 5,2 при одновременном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил.

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере частично) с участием CYP3A, а CYP3A может ингибироваться одновременно принятым кларитромицином. Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их одновременном применении с кларитромицином, что может потребовать снижения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теofilлин, карбамазепин.

Возможно незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теofilлина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

Толтеродин.

Толтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в популяции пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции угнетение CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеродина. Для таких пациентов снижение дозы толтеродина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (альпразолам, мидазолам, триазолам).

Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки). AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после введения мидазолама. При внутривенном введении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы. При оромукозном пути введения мидазолама, при котором пресистемная элиминация препарата может исключаться, вероятней, будет наблюдаться взаимодействие вроде такого, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном.

Следует принимать такие же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Имеются сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (такие как сонливость и

спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны центральной нервной системы.

Другие виды взаимодействий.

Аминогликозиды.

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами (см. раздел «Особенности применения»).

Колхицин.

Колхицин является субстратом CYP3A и ефлюксного переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны подавлять CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов для выявления клинических симптомов токсичности колхицина. Дозу колхицина необходимо уменьшить при одновременном применении с кларитромицином пациентам с нормальной почечной и печеночной функцией. Совместное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Дигоксин.

Дигоксин считается субстратом ефлюксного переносчика – Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен подавлять Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина угнетение Pgp кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. Во время постмаркетингового наблюдения сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, которые применили кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин.

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызывать

снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Поскольку кларитромицин способен препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, этого взаимодействия можно в значительной степени избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиназина детям не сообщалось. Это взаимодействие маловероятно, когда кларитромицин вводят путём внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат

Есть сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются такими, которые метаболизируются CYP3A (например фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Взаимное воздействие лекарственных средств.

Атазанавир.

Применение кларитромицина (500 мг дважды в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70 % при увеличении AUC атазанавира на 28 %.

Поскольку кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости в снижении дозы для пациентов с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 % для пациентов с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин и на 75 % для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, используя соответствующую форму выпуска кларитромицина. Дозы кларитромицина выше чем 1000 мг в сутки нельзя применять вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов.

Из-за риска артериальной гипотензии с осторожностью применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются CYP3A4 (верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

Итраконазол.

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир.

Применение кларитромицина (500 мг дважды в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, у 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния на 177 % и $C_{\max}$ на 187 % по сравнению с применением только саквинавира. При этом AUC и $C_{\max}$ кларитромицина увеличивались примерно на 40 % по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в коррекции доз, если оба лекарственных средства применять одновременно в течение ограниченного промежутка времени и в вышеуказанных дозах/ лекарственных формах. Результаты исследования по лекарственному взаимодействию с использованием мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при использовании саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования по лекарственному взаимодействию с использованием только саквинавира могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. Если саквинавир применять вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. выше).

Особенности применения

Кларитромицин не следует назначать беременным женщинам без тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно в I триместре беременности.

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать чрезмерный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую терапию.

Во время применения кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Эти нарушения функции печени могут быть тяжелой степени, но обычно обратимы. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с

летальным исходом, которая в основном была ассоциирована с серьезными основными заболеваниями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени, со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек, поскольку кларитромицин главным образом выводится печенью и почками.

О развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), от легкой степени тяжести до псевдомембранозного колита с летальным исходом сообщалось при применении практически всех антибактериальных лекарственных средств, в том числе кларитромицина. Терапия антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что может привести к чрезмерному росту *C. difficile*.

Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось даже через 2 месяца после применения антибактериальных лекарственных средств. В случае возникновения псевдомембранозного колита необходимо прекратить лечение кларитромицином независимо от показаний, по которым он был назначен. Необходимо проводить микробные тестирования и начать адекватное лечение. Необходимо избегать лекарственных средств, ингибирующих перистальтику.

Сообщалось об усилении симптомов *myasthenia gravis* у пациентов, принимавших кларитромицин.

Колхицин

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с летальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности. Одновременное применение колхицина и кларитромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, например триазолам, внутривенный мидазолам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами. Следует проводить мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения.

Удлинение интервала QT.

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что свидетельствует о риске развития сердечной аритмии и *torsades de pointes*, наблюдалось при лечении макролидами, включая кларитромицин (см. раздел «Побочные реакции»). Учитывая повышенный риск желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), кларитромицин следует с осторожностью применять нижеуказанным группам пациентов.

- Пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- Пациенты с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»).
- Пациенты, которые одновременно принимают другие препараты, которые ассоциируются с удлинением интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Кларитромицин нельзя применять пациентам с врожденным или имеющимся в анамнезе удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Пневмония.

Поскольку возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей от легкой до средней степени тяжести.

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы (аллергия), в

качестве лекарственных средств первого выбора можно применять другие антибиотики, например клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей (например: инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), *acne vulgaris*, рожистое воспаление) и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами. В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS), болезнь Шенляйна–Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин.

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. При совместном применении с гипогликемическими средствами, такими как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон, кларитромицин может ингибировать фермент СУР3А, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты.

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск серьезного кровотечения, повышения показателя МНС (международное нормализованное соотношение) и протромбинового времени. Пока пациенты получают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо регулярно контролировать показатель МНС и протромбиновое время.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной степени метаболизируются СУР3А4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз.

Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и этих статинов. Необходим мониторинг состояния пациентов для выявления симптомов миопатии. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса лечения. Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно со статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Может быть рассмотрена целесообразность применения статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например, флувастатина).

Кларитромицин следует применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение любой антимикробной терапии, в т. ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к микробной резистентности. У небольшого числа пациентов может развиваться резистентность микроорганизмов *H. pylori* к кларитромицину.

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

На данное время сообщений нет. Однако при управлении автотранспортом или другими механизмами рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация и тому подобное.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения кларитромицина в период беременности или кормления грудью не установлена. На основе результатов исследований на животных, выявлен риск вредного воздействия на развитие плода.

Кларитромицин не следует применять в период беременности за исключением случаев, когда польза от применения для матери будет превышать риск для плода.

Кларитромицин проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения нужно прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Таблетки кларитромицина принимать внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Лекарственное средство можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность кларитромицина.

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей с 12 лет составляет 250 мг каждые 12 часов, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг каждые 12 часов. Обычная продолжительность лечения зависит от степени и тяжести инфицирования и составляет от 6 до 14 дней.

Лечение одонтогенных инфекций. Рекомендуемая доза составляет 250 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

Применение пациентам с микобактериальной инфекцией. Начальная доза для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Если в течение 3–4 недель лечения не наблюдается улучшение клинических признаков или бактериологических показателей, дозу кларитромицина можно повысить до 1000 мг 2 раза в сутки. Лечение диссеминированных инфекций, вызванных *Mycobacterium avium complex* (MAC), у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность лекарственного средства, которая имеет медицинское подтверждение. Кларитромицин можно применять в комплексе с другими антимикобактериальными средствами.

Эрадикация H. pylori у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (взрослые).

Тройная терапия (7–10 дней).

Кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки следует применять вместе с амоксициллином в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и омепразолом в дозе 20 мг в сутки в течение 7–10 дней.

Тройная терапия (10 дней).

Кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, лансопразол в дозе 30 мг 2 раза в сутки, и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Двойная терапия (14 дней).

Кларитромицин в дозе 500 мг 3 раза в сутки вместе с омепразолом в дозе 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней, затем омепразол в дозе 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение следующих 14 дней.

Двойная терапия (14 дней).

Кларитромицин в дозе 500 мг 3 раза в сутки вместе с лансопразолом в дозе 60 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней. Может потребоваться дальнейшее угнетение секреции соляной кислоты для уменьшения проявлений язвы.

Кларитромицин также можно применять в следующих терапевтических схемах: кларитромицин + тинидазол и омепразол или лансопразол;

- кларитромицин + метронидазол и омепразол или лансопразол;
- кларитромицин + тетрациклин, висмута субсалицилат и ранитидин;
- кларитромицин + амоксициллин и лансопразол;
- кларитромицин + ранитидин + висмута цитрат.

Применение пациентам пожилого возраста: как для взрослых.

Применение пациентам с почечной недостаточностью: для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу следует уменьшить наполовину, например 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки при более тяжелых инфекциях. Для таких пациентов продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

Дети

Лекарственное средство Кларитромицин-Дарница применять детям в возрасте от 12 лет.

Детям до 12 лет следует применять лекарственные средства кларитромицина в другой лекарственной форме (суспензии).

Передозировка

Симптомы.

Передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: необходимо применять активированный уголь, промывание желудка, симптоматическую терапию, направленную на поддержание жизненных функций организма. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Наиболее частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и нарушение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте этих побочных реакций между группами пациентов, у которых имелись или отсутствуют микобактериальные инфекции.

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и во время постмаркетингового применения различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе лекарственных форм с немедленным высвобождением. Побочные реакции, как минимум вероятно связанные с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: 10 % – очень часто, 1-10 % – часто, 0,1-1 % – нечасто, частота неизвестна* (побочные реакции при постмаркетинговом исследовании; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В рамках каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: нечасто – головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – потеря слуха.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечасто – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; частота неизвестна – ощущение тяжести и боли в правом подреберье, острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – отклонения от нормы функциональных тестов печени; нечасто – холестаз⁴, гепатит⁴, повышение

уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)⁴; частота неизвестна – печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто – повышение уровня креатинина¹ и мочевины в плазме крови¹; частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: нечасто – анорексия, снижение аппетита; частота неизвестна – гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, искажение вкуса; нечасто – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор; частота неизвестна – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, аносмия, парестезии.

Со стороны психики: часто – бессонница; нечасто – тревожность, нервозность³; частота неизвестна – вскрикивания, психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны сердца: нечасто – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолия¹, сердцебиение; частота неизвестна – пируэтная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Со стороны сосудов: часто – вазодилатация¹; частота неизвестна – кровоизлияние.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактикоидные реакции¹; реакции гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отёк.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – высыпания, гипергидроз; нечасто – буллезный дерматит¹, гиперемия, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь³; частота неизвестна – кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне,

болезнь Шенляйна-Геноха.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечасто – мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; частота неизвестна – артралгия, рабдомиолиз² [в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли совместно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол)], миопатия.

Общие нарушения: нечасто – недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, усталость⁴.

Инфекции и инвазии: нечасто – целюлит¹, кандидоз полости рта, инфекция³, вагинальная инфекция, гастроэнтерит²; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, эритезма рожистое воспаление.

Лабораторные исследования: нечасто – изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; частота неизвестна – повышение международного нормализованного соотношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

** Частота неизвестна, поскольку об этих реакциях сообщалось добровольно, и размер популяции пациентов неизвестен. Не всегда можно точно установить их частоту или причинную связь с приемом лекарственного средства. Общий опыт применения кларитромицина составляет больше чем 1 миллиард пациенто-дней.*

1,2,3,4 Про данные побочные реакции сообщалось только при применении лекарственного средства в форме: 1 – порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий, 2 – таблеток пролонгированного действия, 3 – суспензии, 4 – таблеток немедленного высвобождения.

Были очень редкие сообщения об увеите, преимущественно у пациентов, одновременно принимавших рифабутин. Большинство случаев были обратимыми.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с летальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности.

Ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Пациенты с нарушением иммунной системы.

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, которые применяли большие дозы кларитромицина дольше, чем рекомендовано для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением лекарственного средства, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, получавших кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, искажение вкуса, боль в животе, диарея, высыпания, вздутие живота, головная боль, запор, нарушения слуха, повышение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. У 2–3 % пациентов, принимавших 1000 мг кларитромицина в сутки, наблюдалось значительное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины крови.

Срок годности

Таблетки по 500 мг – 3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка

По 7 таблеток в контурной ячейочной упаковке; по 2 контурные ячейочные упаковки в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).