

Состав

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка содержит кларитромицина, в пересчете на 100 % вещество – 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; натрия крахмалгликолят (тип А); натрия лаурилсульфат; гипромеллоза; кальция стеарат; смесь для покрытия «Opadry II Yellow» (содержит: триацетин; гипромеллозу; лактозу, моногидрат; титана диоксид (Е 171); полиэтиленгликоль; железа оксид желтый (Е 172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны таблетки и тиснением «КМП» с другой стороны. На поперечном разрезе заметно ядро белого цвета.

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. Препарат проявляет высокую эффективность *in vitro* в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина обычно в два раза ниже МПК эритромицина.

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

Helicobacter: H. pylori.

Кларитромицин активен *in vitro* в отношении большинства штаммов таких 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*.

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

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Кларитромицин оказывает бактерицидное действие в отношении нескольких штаммов бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella)*

catarrhalis, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* и *Campylobacter spp.*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Для большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1-2 раза слабее, чем материнская субстанция, за исключением *H. influenzae*, относительно 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 в отношении *H. influenzae*, в зависимости от штамма микроорганизма.

Тесты на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны, дают наиболее точную оценку чувствительности бактерий к противомикробным препаратам. В одной из рекомендованных процедур для тестирования чувствительности используют диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диффузный тест Кирби-Бауэра); при интерпретации соотносят диаметр зоны подавления для этого диска со значениями МПК для кларитромицина. МПК определяется методом разведения в бульоне или агаре.

При проведении этих процедур заключение лаборатории «чувствительность» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, скорее всего, ответит на терапию. Заключение «резистентный» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, скорее всего, не ответит на терапию. Заключение «промежуточная чувствительность» говорит о том, что терапевтический эффект данного препарата может быть сомнительным или микроорганизм будет чувствительным, если применять более высокие дозы (о промежуточной чувствительности говорят также как об умеренной чувствительности).

Необходимо принимать во внимание специфические для страны или региона сведения об абсолютных границах диапазона чувствительности, резистентности и промежуточной чувствительности.

Фармакокинетика

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального применения препарата 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 применения препарата. При применении 250 мг 2 раза в сутки 15-20 % неизмененного препарата выводится с мочой. При дозе 500 мг 2 раза в сутки выведение препарата с мочой более интенсивное (примерно 36 %). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10-15 % принятой дозы. Большая часть остатка дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5-10 % исходного соединения выявляется в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина 3 раза в сутки концентрация кларитромицина в плазме крови повышается по сравнению с такими при применении дозы 500 мг 2 раза в сутки.

Концентрация кларитромицина в тканях в несколько раз превышает концентрацию препарата 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) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика» и «Особенности применения» относительно тестирования на чувствительность).
- Инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипеллоид, фурункулез, инфицированные раны) (см. разделы «Фармакологические

свойства. Фармакодинамика» и «Особенности применения» относительно тестирования на чувствительность).

- 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* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и к другим компонентам препарата.
- Одновременное применение кларитромицина и любого из нижеуказанных препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (поскольку это может привести к продлению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и *torsades de pointes*), алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (поскольку это может привести к эрготоксичности), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), что в значительной степени метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин) из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).
- Одновременное применение кларитромицина и перорального мидазолама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Врожденное или установленное приобретенное удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии в анамнезе, включая *torsades de pointes* (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность в комбинации с сопутствующей почечной недостаточностью.
- Одновременное применение кларитромицина и других сильных ингибиторов CYP3A4 с колхицином (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение нижеприведенных препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия:

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин.

Повышение уровня цизаприда в сыворотке крови зафиксировано у пациентов, получавших кларитромицин и цизаприд одновременно. Это может привести к удлинению интервала QT и появлению 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»).

Сообщали 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 ни к какому клинически видимому эффекту. Подобные эффекты отмечались и при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи.

Постмаркетинговые сообщения свидетельствуют, что одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с появлением признаков острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей,

включая центральную нервную систему (ЦНС). Одновременное назначение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пероральный мидазолам.

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (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, одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Зафиксировано развитие 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 невозможно избежать, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A4 (например, флувастатина). Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

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 через ингибирование СYP3A кларитромицином (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего индуктора СYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровня рифабутина и снижению уровня кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Ниже указаны лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы кларитромицина 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, снижая 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 одновременного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин.

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

Флуконазол.

Одновременное применение флуконазола 200 мг в сутки и кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки в 21 здорового добровольца приводило к повышению равновесной $C_{\min}$ кларитромицина на 33 % и AUC – на 18 %. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при одновременном применении флуконазола. 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 приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. $C_{\max}$ кларитромицина повышалась на 31 %, $C_{\min}$ – на 182 % и AUC – на 77 % при одновременном применении ритонавира. Отмечалось полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с CL_{CR} 30–60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с $CL_{CR} < 30$ мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такую же коррекцию дозы следует проводить для пациентов с нарушениями функции почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. ниже «Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

Антиаритмические средства.

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии *torsades de pointes*, возникшего при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуются проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного

выявления удлинения интервала QT при одновременном применении кларитромицина с этими препаратами. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

Во время постмаркетингового применения были сообщения о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы крови при одновременном применении этих средств.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин.

При одновременном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент CYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

CYP3A-связанные взаимодействия.

Одновременное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента CYP3A, и препарата, что 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 побочные эффекты. Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами – субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы и, если возможно, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, что главным образом метаболизируется CYP3A, для пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что такие лекарственные средства или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), атипичные

антипсихотические средства (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не является полным. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другими изоферментами системы цитохрома P450.

Омепразол.

Кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) применяли в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев. Равновесные концентрации омепразола в плазме повышались ($C_{\max}$, 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 составляло 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. Одновременный прием кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы, поэтому следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

Теофиллин, карбамазепин.

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение концентрации теофиллина 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 толтероидина. У таких пациентов снижение дозы толтероидина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например, альпразолам, мидазолам, триазолам).

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременного корректирования дозы. При оральномукозном пути введения мидазолама, при котором пресистемная элиминация препарата может исключаться, вероятнее, будет наблюдаться взаимодействие вроде того, что наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном. Следует соблюдать те же предупредительные меры 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.

Есть постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (таких как сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможное увеличение фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие виды взаимодействий

Колхицин.

Колхицин является субстратом CYP3A и эффлюксного переносчика – P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны подавлять CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. разделы

«Противопоказания», «Особенности применения»).

Дигоксин.

Дигоксин считается субстратом эфлюксного переносчика – Pgp. Известно, что кларитромицин может подавлять Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина угнетение Pgp кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. Во время постмаркетингового наблюдения сообщали о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, принимавших кларитромицин вместе 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 одновременном применении с кларитромицином.

Зидовудин.

Одновременное пероральное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Поскольку кларитромицин может препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, этого в значительной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или диданозина у ВИЧ-инфицированных детей не сообщалось. Такое взаимодействие маловероятно в случае применения кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат.

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

Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир.

Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза 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 % с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Поскольку кларитромицин имеет широкий терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 % для пациентов с CL_{CR} 30-60 мл/мин и на 75% для пациентов с $CL_{CR} < 30$ мл/мин, используя соответствующую форму выпуска кларитромицина. Дозы кларитромицина, выше чем 1000 мг в сутки, не следует применять вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов.

Из-за риска артериальной гипотензии с осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом одновременно, 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 пристальным наблюдением для выявления признаков или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир.

Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 % соответственно по сравнению с теми же показателями, которые наблюдались при применении только саквинавира. При этом AUC и C_{max} кларитромицина увеличивались примерно на 40 % по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в корректировке доз, если оба лекарственных средства применяют одновременно в течение ограниченного промежутка времени в исследованных дозах/лекарственных формах.

Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяют вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. выше).

Особенности применения

Препарат содержит лактозу как вспомогательное вещество, поэтому препарат не следует применять пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы/галактозы.

Применение любой антимикробной терапии, в т. ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к возникновению микробной резистентности.

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

Длительное применение кларитромицина, как и других антибиотиков, может вызывать чрезмерный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

Поскольку кларитромицин метаболизируется в печени и выводится главным образом через печень и почками, следует с особенной осторожностью применять препарат пациентам с нарушениями функции печени, умеренным или тяжелым нарушением функции почек и пациентам пожилого возраста (старше 65 лет).

С осторожностью следует применять препарат пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При применении кларитромицина сообщали о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Это нарушение функции печени может быть тяжелой степени, и обычно оно обратимое. В некоторых случаях сообщали 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 признаков и симптомов гепатита как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

О развитии псевдомембранозного колита от умеренного до угрожающей жизни степени тяжести сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе макролидов. О развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом, сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, 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 *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Необходимо тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *C. difficile*, сообщали через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов. В случае возникновения псевдомембранозного колита необходимо прекратить лечение кларитромицином независимо от показаний, по которым он был назначен. Необходимо провести микробиологическое исследование и начать необходимое лечение. Следует избегать препаратов, подавляющих перистальтику.

Колхицин.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности при одновременном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности. Сообщали о летальном исходе у некоторых из этих пациентов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение кларитромицина с колхицином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, такие как триазолам, внутривенный или оромукозный

мидазолам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сердечно-сосудистые осложнения

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»). Ввиду того, что нижеприведенные ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), кларитромицин следует с осторожностью применять нижеуказанным группам пациентов:

- Пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- Пациентам с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»).
- Пациентам, 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 установленным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Эпидемиологические исследования, изучающие риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий при применении макролидов, показали переменчивые результаты. В ходе некоторых наблюдательных исследований выявлено редкий краткосрочный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. Учет этих результатов следует сопоставлять с преимуществами лечения при назначении кларитромицина.

Пневмония.

Ввиду того, что развивается резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими

соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей от легкой до средней степени.

Эти 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 случае, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, при аллергии), как препараты первого выбора можно применять другие антибиотики, например клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей (например, инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, розового воспаления), и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS), болезнь Шенлейна-Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

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

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

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Сообщали о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и статинов. Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению возможных признаков и симптомов миопатии.

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) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин.

Одновременное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. Рекомендованный тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты.

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

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

Данные о влиянии отсутствуют. Однако при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать вероятность появления побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. На основании результатов, полученных в исследованиях на мышах, крысах, кроликах и обезьянах, возможность вредного влияния на развитие эмбриона и плода не может быть исключена. Кларитромицин не следует применять в период беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск.

Кларитромицин поступает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 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 тяжести инфицирования и составляет от 6 до 14 дней.

Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность кларитромицина.

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, доза кларитромицина может быть повышена до 1000 мг 2 раза в сутки.

Лечение диссеминированных инфекций, вызванных МАК, у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата, имеющего 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 (500 мг) 2 раза в сутки следует применять вместе с амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки и омепразолом 20 мг в сутки в течение 7-10 дней.

Тройная терапия (10 дней). Кларитромицин (500 мг) 2 раза в сутки, лансопразол 30 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Двойная терапия (14 дней). Кларитромицин (500 мг) 3 раза в сутки вместе с омепразолом 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней, затем омепразол 20

мг или 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение следующих 14 дней.

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

Кларитромицин также применяли в таких 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 лицами пожилого возраста: как для взрослых.

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

Дети

Детям до 12 лет следует применять препарат в форме суспензии, поскольку применение таблеток кларитромицина детям этого возраста не изучалось.

Передозировка

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Есть данные об одном случае развития изменений умственного состояния, параноидного поведения, гипокалиемии и гипоксемии у пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина.

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить с помощью промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Самыми 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 кларитромицина не было выявлено существенных различий в частоте этих побочных реакций со стороны пищеварительной системы между группами пациентов, у которых имелись или отсутствовали микобактериальные инфекции.

Ниже приведены побочные реакции, которые возникали во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе таблеток немедленного высвобождения. Побочные реакции, которые по крайней мере возможно связаны с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и с неизвестной частотой* (побочные реакции с постмаркетингового наблюдения; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В рамках каждой группы побочные реакции указаны в порядке уменьшения тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии: нечастые – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; с неизвестной частотой – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечастые – лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; с неизвестной частотой – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечастые – анафилактоидные реакции¹, гиперчувствительность; с неизвестной частотой – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма и питания: нечастые – анорексия, снижение аппетита; с неизвестной частотой – гипогликемия.

Со стороны психики: частые – бессонница; нечастые – тревожность, нервозность³; с неизвестной частотой – психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны ЦНС: частые – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль; нечастые – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор; с неизвестной частотой – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, аносмия, парестезия.

Со стороны органов слуха и лабиринта: нечастые – вертиго, ухудшение слуха, шум в ушах; с неизвестной частотой – потеря слуха.

Кардиальные нарушения: нечастые – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, ощущение сердцебиения; с неизвестной частотой – *torsades de pointes*, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Сосудистые нарушения: частые – вазодилатация¹; с неизвестной частотой – кровоизлияние.

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

Со стороны пищеварительной системы: частые – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечастые – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; с неизвестной частотой – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны гепатобилиарной системы: частые – отклонение от нормы функциональных тестов печени; нечастые – холестаз⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; с неизвестной частотой – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частые – сыпь, гипергидроз; нечастые – буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь³; с неизвестной частотой – тяжелые 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 Шенлейна-Геноха.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечастые – мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; с неизвестной частотой – рабдомиолиз^{2**}, миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечастые – повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹; с неизвестной частотой – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень частые – флебит в месте введения¹; частые – боль в месте введения¹, воспаление в месте введения¹; нечастые – недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, усталость⁴.

Лабораторные исследования: нечастые – изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; с неизвестной частотой – повышение МНС, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

** Поскольку об этих реакциях сообщали добровольно и величина популяции пациентов не установлена, не всегда можно точно установить их частоту или причинную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более чем 1 миллиард пациенто-дней.*

*** В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин был назначен одновременно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).*

1,2,3,4 Об этих побочных реакциях сообщали только при применении препаратов кларитромицина в форме: 1 – порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий, 2 – таблеток пролонгированного действия, 3 – суспензии, 4 – таблеток немедленного высвобождения.

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

Пациенты с нарушениями иммунной системы.

У больных СПИДом и других пациентов с нарушениями иммунной системы, которые применяли высокие дозы кларитромицина в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых пациентов, получавших кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту.

У этих пациентов с нарушениями иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя те показатели, которые выходят за пределы значительного аномального уровня (то есть крайней верхней или нижней границы) для определенного теста. По этому критерию, в 2-3 % этих пациентов, принимавших 1000 мг кларитромицина в сутки, наблюдалось значительное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У меньшего процента пациентов наблюдалось повышение уровня азота мочевины крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, 1 блистер в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

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