

Состав

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит кларитромицина 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), натрия кроскармеллоза, повидон К30, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат, кислота стеариновая пленочная оболочка: Opadry yellow II 85F32085 (спирт поливиниловый частично гидролизованный, макрогол, титана диоксид (E 171), тальк, хинолин желтый алюминиевый лак (E104), железа оксид желтый (E172), сансет желтый FCF алюминиевый лак (E110)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с распределительной насечкой с одной стороны.

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. Проявляет высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина обычно в 2 раза ниже МПК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), активность кларитромицина при нейтральном pH выше, чем при кислом pH. Данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности

кларитромицина по клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, не чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике по большинству 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 метицилин- и оксацилинрезистентных штаммов стафилококков нечувствительны 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 против 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 материнскую субстанцию, за исключением *Haemophilus 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, или синергический эффект против *Haemophilus influenzae*, в зависимости от штамма микроорганизма.

Тесты на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к противомикробным препаратам. В одной из рекомендованных процедур для тестирования чувствительности используют диски, импрегнированной 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 использовать более высокие дозы (о промежуточной чувствительности говорят также как о умеренную чувствительность).

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

Фармакокинетика

После приема внутрь кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта. Еда незначительно задерживает начало абсорбции

кларитромицина и образование 14-гидроксиметаболита, однако не влияет на биодоступность. Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения.

Кларитромицин при терапевтических дозах на 80% связывается с белками плазмы крови. Фармакокинетика кларитромицина нелинейная, однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 суток применения кларитромицина. При применении в дозе 500 мг 3 раза в сутки концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются по сравнению с таковыми при применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Концентрации кларитромицина в тканях в несколько раз превышают его концентрацию в крови. Повышенные концентрации были обнаружены как в тонзиллярной, так и в легочной тканях. 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.

При применении 250 мг 2 раза в сутки 15-20% неизмененного кларитромицина выводится с мочой. При дозе 500 мг 2 раза в сутки вывода кларитромицина с мочой интенсивно (примерно 36%). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, выводится с мочой в количестве 10-15% дозы. Большая часть остатка дозы выводится с калом, преимущественно с желчью. Примерно 5-10% исходного соединения в кале.

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. «Особенности применения» и «Фармакодинамика» по тестированию на чувствительность);
- инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипеллоид, фурункулез, инфицированные раны) (см. «Особенности применения» и «Фармакодинамика» по тестированию 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 *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты (активность кларитромицина против *H. pylori* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, другим макролидов или другим компонентам препарата;
- Врожденное или установлено приобретенное удлинение интервала QT или желудочковые аритмии сердца в анамнезе, включая *torsades de pointes* (см. «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность;
- одновременное применение с цизапридом, пимозидом, астемизолом, терфенадином (это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и *torsades de pointes*);
- одновременное применение с алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин) (это может привести к эрготоксичности);
- одновременное применение с пероральным мидазоламом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в значительной мере метаболизируется CYP3A4 (ловастатин или симвастатин) (это может привести к миопатии, включая рабдомиолиз (см. «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»));
- одновременное применение (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином (см. «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение с тикагрелором или ранолазин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кларитромицин не взаимодействует с оральными контрацептивами.

Противопоказаны комбинации

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин

Сообщалось о повышении уровня цизаприда в плазме крови 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. «Противопоказания»).

Сообщалось о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, приводя к повышению уровня терфенадина в плазме крови, что иногда ассоциировалось с аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и torsades de pointes (см. «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 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 (см. «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 (см. «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано, поскольку эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4, и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, так же повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечение кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса

лечения.

Следует с осторожностью применять 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). Следует проводить мониторинг состояния пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A и ефлюксного переносчика - P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и / или CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина (см. «Противопоказания», «Особенности применения»).

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя) могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической уровню кларитромицина и снижение его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены путем ингибирования CYP3A кларитромицином (см. Также инструкцию по применению соответствующего индуктора CYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровня рифабутина и снижению уровня кларитромицина в плазме крови с одновременным повышением риска развития увеита.

Ниже указано лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в плазме крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы кларитромицина или применения альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренз, 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 по различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за одновременного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома Р450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравирин, однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную 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 в 21 здоровых добровольцев приводило к повышению равновесной минимальной концентрации (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

Фармакокинетические исследования показало, что одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. Максимальная концентрация (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. Через широкий терапевтический диапазон уменьшения дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с CLCR 30-60 мл / мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%. Для пациентов с CLCR <30 мл / мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 75%. Дозы кларитромицина, превышающих 1 г / сут, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такое же корректировки дозы следует проводить для пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. Ниже «Двусторонне направлены взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии torsades de pointes, возникшее при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT при одновременном применении кларитромицина с этими средствами. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрацией этих средств в плазме крови.

Во время постмаркетингового применения сообщалось 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.

Рекомендуемый тщательный мониторинг уровня глюкозы.

CYP3A-связанные взаимодействия

Одновременное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента CYP3A, и средств, главным образом метаболизируется CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, так же может усилить или продлить его терапевтический эффект и побочные эффекты.

Следует применять с осторожностью кларитромицин пациентам, которые получают терапию средствами - субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и / или экстенсивно метаболизируется этим энзимом. Может потребоваться изменение дозы и, если возможно - тщательный мониторинг плазменных концентраций лекарственного средства, главным образом метаболизируется CYP3A, для пациентов, одновременно принимающих кларитромицин.

Известно (или предполагается), что такие лекарственные средства или группы средств метаболизируются одним и тем же CYP3A-изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, 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 не является полным. Подобный механизм взаимодействия отмечен при

применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующихся другими изоферментами системы цитохрома P450.

Омепразол

Кларитромицин (в дозе 500 мг каждые 8 часов) применяли в комбинации с омепразолом (в дозе 40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев. Равновесные концентрации омепразола в плазме повышались (C_{max}, AUC₀₋₂₄, период полувыведения повышались на 30%, 89% и 34% соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов составил 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-изоформ цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в группе пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе подавления CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеродина. У таких пациентов снижение дозы толтеродина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например, альпразолам, мидазолам, триазолам)

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после введения мидазолама. При применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременного

корректирования дозы. При оромукозному пути введения мидазолама, при котором его пресистемной элиминации может исключаться, вероятно, будет наблюдаться взаимодействие вроде той, что наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном. Следует соблюдать таких же мер 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.

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

Двусторонне направленные взаимодействия

Атазанавир

Одновременное применение кларитромицина (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (в дозе 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 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 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 (такими как верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться концентрации в плазме крови как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин и верапамил одновременно наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать уровень итраконазола в плазме крови и наоборот. При применении итраконазола одновременно с кларитромицином пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Одновременное применение кларитромицина (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, в дозе 1200 мг 3 раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния и с t_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно по сравнению с теми же показателями, которые наблюдались при применении только саквинавира. При этом AUC и t_{max} кларитромицина увеличивались примерно на 40% по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в корректировке доз, если оба 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, следует учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. Выше).

Другие виды взаимодействий

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом ефлюксного переносчика - Pgp. Известно, что кларитромицин может подавлять Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина подавления Pgp кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. Во время постмаркетингового наблюдения сообщалось о повышении концентрации дигоксина в плазме крови пациентов, принимавших кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальная аритмия. Следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов при одновременном применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное пероральное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в плазме крови. Поскольку кларитромицин может препятствовать абсорбции приема 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 дидеоксиинозина ВИЧ-инфицированным детям не сообщалось. Такое взаимодействие маловероятно при применении кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованы сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, со средствами, не считающимися метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих средств в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в плазме крови.

Особенности применения

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

Препарат не следует применять беременным без тщательной оценки соотношения польза / риск, особенно в I триместре беременности.

Длительное применение кларитромицина, как и других антибактериальных средств, может вызвать чрезмерный рост нечувствительных бактерий и грибов. В случае развития суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

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

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

Препарат применять с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы»).

Риск гепатобилиарных нарушений

При применении кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярный и / или холестатический гепатит с желтухой или без нее. Эти нарушения функции печени могут быть тяжелой степени и обычно обратимы. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая в основном была ассоциирована с серьезными основными болезнями и / или сопутствующим медикаментозным лечением. Следует немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу при возникновении таких признаков и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или чувствительность в области живота.

Риск нарушений, вызванных Clostridium difficile (C. Difficile)

О развитии псевдомембранозного колита от умеренного до угрожающего жизни степени тяжести сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, в том числе макролидов. О развитии диареи, вызванной *C. difficile* (CDAD), от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом, также сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, в том числе кларитромицина. Терапия антибактериальными средствами 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 антибактериальных средств. Следует тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *C. difficile*, сообщалось через 2 месяца после применения антибактериальных средств. В случае возникновения псевдомембранозного колита необходимо прекратить применение препарата независимо от показаний, по которым он был назначен. Необходимо провести микробиологическое исследование и начать необходимое лечение. Следует избегать средств, угнетающих перистальтику.

Риск удлинения 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. «Побочные реакции»). Поскольку нижеприведенные ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая torsades de pointes), препарат следует применять с осторожностью 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;
- Пациенты, которые одновременно принимают другие средства, которые ассоциируются с удлинением интервала QT (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Препарат нельзя применять пациентам с врожденным или установленным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе (см. «Противопоказания»).

Препарат нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. «Противопоказания»).

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

Эпидемиологические исследования, изучающие риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий при применении макролидов, показали меняющиеся результаты. В ходе некоторых наблюдательных исследований выявлено жидкий 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.

Риск реакций гиперчувствительности

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 Шенлейна-Геноха, применение препарата следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Применение при пневмонии

Учитывая то, что развивается резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в сочетании с другими соответствующими антибиотиками.

Применение при инфекциях кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести

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, такие как клиндамицин. До сих пор 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.

Взаимодействие с колхицином

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

Взаимодействие с триазолбензодиазепинами

Препарат применять с осторожностью одновременно с триазолбензодиазепинами, такими как триазолам, внутривенный или оромукозальный мидазолам (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с индукторами фермента цитохрома CYP3A4

Препарат применять с осторожностью одновременно с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»). Препарат применять с осторожностью одновременно с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и статинов. Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению 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 СYP3A (например флувастатина) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с пероральными гипогликемическими средствами / инсулином

Одновременное применение кларитромицина и пероральных противодиабетических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и / или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендуются тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Взаимодействие с пероральными антикоагулянтами

При одновременном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, повышения показателя международного нормализованного отношения (МНО) и ПВ. Пока пациенты получают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходим регулярный мониторинг показателя МНО и ПВ.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит сансет желтый FCF алюминиевый лак (E110), что может вызывать аллергические реакции.

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

Данные отсутствуют. Однако при управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать возможное возникновение побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация.

Применение в период беременности или кормления грудью

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

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для перорального применения. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая доза 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 суток.

Одонтогенные инфекции

Рекомендуемая доза составляет 250 мг каждые 12 часов в течение 5 суток.

Микобактериальная инфекция (взрослые)

Начальная доза составляет 500 мг 2 раза в сутки. Если в течение 3-4 недель лечения не наблюдается улучшения клинических признаков или бактериологических показателей, дозу кларитромицина можно повысить 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. Препарат можно применять в комплексе с другими антимикобактериальными средствами.

Эрадикация *H. pylori* (взрослые).

Тройная терапия

Кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки + омепразол в дозе 20 мг в сутки. Продолжительность лечения - 7-10 дней.

Тройная терапия

Кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки + лансопразол в дозе 30 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения - 10 дней.

Двойная терапия

Кларитромицин в дозе 500 мг 3 раза в сутки + омепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения - 14 дней. Далее применять омепразол в дозе 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки в течение следующих 14 дней.

Двойная терапия

Кларитромицин в дозе 500 мг 3 раза в сутки + лансопразол в дозе 60 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения - 14 дней.

Может потребоваться дальнейшее подавление секреции соляной кислоты для уменьшения проявлений язвы.

Кларитромицин также применяли в таких терапевтических схемах:

кларитромицин + тинидазол + омепразол или лансопразол;

кларитромицин + метронидазол + омепразол или лансопразол;

кларитромицин + тетрациклин + висмута висмута + ранитидин;

кларитромицин + амоксициллин и лансопразол;

кларитромицин + ранитидин + висмута цитрат.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин) дозу следует уменьшить вполнину, 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 суток.

Пациенты пожилого возраста

Таким пациентам нет необходимости в коррекции дозы.

Дети

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

Передозировка

Симптомы

Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны пищеварительного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, принявший 8 граммов кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидная поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение

Побочные реакции, сопровождающие передозировки, следует лечить с помощью промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в других макролидов, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в плазме крови.

Побочные реакции

Частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей является боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение 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 со стороны пищеварительной системы между группами пациентов, у которых имелись или отсутствуют микобактериальные инфекции.

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе таблеток немедленного высвобождения. Побочные реакции, по крайней мере быть связано с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: очень часто (от $\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$), неизвестно (побочные реакции с постмаркетингового наблюдения и частоту которых определить невозможно из имеющихся данных *). В рамках каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии:

нечасто - целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; неизвестно - псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто - лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; неизвестно - агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

нечасто - анафилактоидные реакции¹, реакции повышенной чувствительности; неизвестно - анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма и питания:

нечасто - анорексия, снижение аппетита неизвестно - гипогликемия.

Со стороны психики:

часто - бессонница; нечасто - тревожность, нервозность³; неизвестно - психоз, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны нервной системы:

часто - дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль
нечасто - потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор
неизвестно - судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, аносмия, парестезии.

Со стороны органов слуха и лабиринта:

нечасто - вертиго, ухудшение слуха, шум в ушах неизвестно - потеря слуха.

Со стороны сердца:

нечасто - остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, сердцебиение; неизвестно - torsades de pointes, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Со стороны сосудов:

часто - вазодилатация¹; неизвестно - кровоизлияние.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто - астма¹, носовая кровоточа², эмболия сосудов легенив¹.

Со стороны пищеварительной системы:

часто - диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе нечасто - езофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм неизвестно - острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны пищеварительной системы:

часто - отклонение от нормы функциональных тестов печени нечасто - холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; неизвестно - печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

часто - сыпь, гипергидроз; нечасто - буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезная висипанья³; неизвестно - 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:

нечасто - мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; неизвестно - рабдомиолиз^{2 **}, миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы:

нечасто - повышение креатинина плазмы крови¹, повышение мочевины плазмы крови¹; неизвестно - почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто - флебит в месте введения¹; часто - боль в месте введения¹, воспаление в месте введения¹; нечасто - недомогания⁴, горячка³, астения, боль в грудях⁴, озноб⁴, стомленисть⁴.

Лабораторные исследования:

нечасто - изменение соотношения альбумин глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в плазме крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в плазме крови⁴; неизвестно - повышение МНО, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

* - Поскольку об этих реакции сообщали добровольно и количество пациентов не установлены, не всегда можно точно установить их частоту или причинная связь с приемом кларитромицина. Общий опыт применения кларитромицина составляет более 1000000000 пациенто-дней.

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

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

Дети

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 кларитромицина, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У пациентов, получавших кларитромицин в 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 плазме крови. Нечасто возникали одышка, бессонница и сухость во рту.

В этих пациентов с нарушениями иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя те показатели, выходящие за пределы значительного аномального уровня (т.е. 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 уровня АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. В менее процента пациентов наблюдалось повышение уровня азота мочевины крови.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза / риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакции через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

УОРЛД Медицина ИЛАЧ САН. ВЕ ТиДжей. А.Ш.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

15 Теммуз Махаллеши Джамии Йолу Джаддеси №50 Гюнешли Бешикташ / Стамбул, Турция.

Источник инструкции

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