

Состав

действующее вещество: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит кларитромицина 500 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, натрия лаурилсульфат, пленочное покрытие (гидроксипропилметилцеллюлоза, тартразин (Е 102), полиэтиленгликоль) (таблетки по 500 мг).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 500 мг: продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого 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 рН выше, чем при кислом рН. 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 пищеварительного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток.

Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять

независимо от приема еды, так как еда не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. Еда незначительно задерживает начало абсорбции кларитромицина и образования 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 введение препарата с мочой интенсивнее (приблизительно 36%). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10-15% применяемой дозы. Большая часть оставшейся дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5-10% исходного соединения обнаруживается в фекалиях.

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

Концентрации кларитромицина в тканях в несколько раз превышают 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);
- инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипеллоид, фурункулез, инфицированные раны);
- острые и хронические одонтогенные инфекции;
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;

- эрадикация *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 макролидным антибиотикам или к другим компонентам препарата.

Одновременное применение кларитромицина и каких-либо из нижеперечисленных препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (так как это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*)), алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (так как это может привести к эрготоксичности), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), который в значительной степени метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз.

Одновременное применение кларитромицина и перорального мидазолама.

Врожденное или установленное приобретенное удлинение интервала QT или желудочковой сердечной аритмии в анамнезе, включая пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*).

Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).

Тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность.

Одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином.

Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение нижеперечисленных препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия.

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин

О повышении уровня цизаприда в сыворотке крови сообщалось у пациентов, получающих 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 определялись у пациентов, принимавших кларитромицин и пимозид одновременно.

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. В ходе исследований у добровольцев при одновременном применении кларитромицина и терфенадина наблюдалось повышение уровня кислотного метаболита терфенадина в 2–3 раза и удлинение интервала QT, которые не приводили ни к какому клинически видимому эффекту. Подобные эффекты отмечались и при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи

Сообщали, 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.

Пероральный мидазолам

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивалась в 7 раз после перорального применения мидазолама. Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано.

Ингибиторы Гмг-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано, так как эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщали о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса

лечения.

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

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может быть необходим мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином (см. также инструкцию для медицинского применения соответствующего индуктора CYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутин и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Ниже перечислены лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в крови известно или допускается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

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

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравирин; однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Так как 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против *Mycobacterium avium*

complex (MAC), общая активность против 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 у здоровых добровольцев приводило к повышению равновесной C_{min} кларитромицина на 33 % и AUC - на 18 %.

Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не нужно.

Ритонавир

Исследования показали, что одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. Максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина повышалась на 31 %, минимальная концентрация - на 182 % и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - на 77 % при одновременном применении ритонавира. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не нужно. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с клиренсом креатинина (КК) 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) дозу кларитромицина необходимо снизить на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г в сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такую же коррекцию дозы следует проводить для пациентов с ухудшенной функцией почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

Антиаритмические средства

Существуют сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, которая возникла при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии

кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

Были сообщения о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы крови при одновременном применении этих препаратов.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент СУР3А, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

СУР3А-связанные взаимодействия

Совместное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента СУР3А, и препарата, который главным образом метаболизируется СУР3А, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или увеличить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций. Следует быть осторожными при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами – субстратами СУР3А, особенно если СУР3А-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например карбамазепин) и/или в значительной степени метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, которое метаболизируется СУР3А, для пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или допускается), что такие лекарственные средства или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУР3А-изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиролimus, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия обозначен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующиеся другим изоферментом системы цитохромы Р450.

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола.

При применении только омепразола среднее значение рН желудочного сока при измерении в течение 24 часов составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты 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 толтеродина. Для таких пациентов снижение дозы толтеродина может быть необходимым 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 своевременной коррекции дозы. При оральномукозном пути введения мидазолама, при котором пресистемная элиминация препарата может исключаться, вероятно, будет наблюдаться взаимодействие на пример такого, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном. Следует придерживаться таких же предупредительных мер 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 сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможное увеличение фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие виды взаимодействий

Аминогликозиды

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами.

Колхицин

Колхицин является субстратом СУР3А и Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать СУР3А и Рgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Рgp и/или СУР3А кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов для выявления клинических симптомов токсичности колхицина. Дозу колхицина необходимо снизить при одновременном применении с кларитромицином для пациентов с нормальной почечной и печеночной функцией. Совместное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью противопоказано.

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин может угнетать Рgp. При одновременном применении угнетение Рgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. Усообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, которые применяли кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызывать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Так как кларитромицин может препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, следует придерживаться 4-часового интервала между

приемами кларитромицина и зидовудина. Про таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиназина детям не сообщали. Такое взаимодействие маловероятно в случае применения кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат

Были сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются такими, которые метаболизируются СYP3A (например с фенитоином и вальпроатом). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщали о повышении их уровней в сыворотке крови.

Двухсторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), являющиеся субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70 % с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Так как кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 50 % для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин и на 75 % для пациентов с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин, применяя соответствующую лекарственную форму. 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 СYP3A4 (такими как верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, которые применяли кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином пациенты

должны находиться под тщательным наблюдением для выявления проявлений или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки), являющиеся субстратами и ингибиторами CYP3A, у здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния саквинавара на 177 % и C_{max} саквинавира на 187 % по сравнению с применением только саквинавира. При этом AUC и C_{max} кларитромицина увеличивались приблизительно на 40 % по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в коррекции доз, если оба лекарственных средства применять одновременно в течение ограниченного промежутка времени и в вышеприведенных дозах/лекарственных формах. Результаты исследований лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследований лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром/ритонавиром. Если саквинавир применять вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин. (см. выше)

Особенности применения

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

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

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

С осторожностью следует применять препарат пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

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. Это нарушение функции

печени может быть тяжелой степени и является обычно обратимым. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая в основном была ассоциирована с серьезными основными болезнями и / или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявлений и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

О развитии псевдомембранозного колита от умеренной степени тяжести до угрожающего жизни, сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе макролидов. О развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), от средней степени до колита с летальным исходом, сообщалось 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 *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось даже через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов.

Кларитромицин выводится в основном через печень. Поэтому следует быть осторожным при применении препарата пациентам с нарушением функции печени, а также со средним или тяжелой степенью нарушения функции почек.

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

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, такие как триазолам.

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

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами. Следует проводить

мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения.

Удлинение 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»). Учитывая то, что нижеприведенные ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), кларитромицин следует с осторожностью применять следующим группам пациентов.

- Пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- Пациенты с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. «Противопоказания»).
- Пациенты, которые одновременно принимают другие препараты, которые ассоциируются с удлинением интервала QT (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. «Противопоказания»).
- Кларитромицин нельзя применять пациентам с врожденным или установленным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе (см. «Противопоказания»).

Пневмония

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

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случае, если невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, при аллергии), как препараты первого выбора можно применять другие антибиотики, такие как клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, в частности инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, розового воспаления, и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS, болезнь Геноха = Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

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

Следует принимать во внимание возможную перекрестную резистентность между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и статинов. Необходим мониторинг 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 CYP3A (например флувастатина) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пероральные гипогликемические средства / инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных противодиабетических средств (например производных сульфонилмочевины) и / или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендуются тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и ПВ. Пока пациенты получают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, нужно часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять препарат.

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

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением транспортными средствами и другими механизмами необходимо 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 не установлена. Опираясь на результаты проведенных исследований на животных, и опыт применения у людей, возможность вредного влияния на развитие эмбриона и плода не может быть исключен. Некоторые обсервационные исследования, в которых оценивалось влияние кларитромицина во время первого или второго триместра беременности установили повышенный риск невынашивания беременности по сравнению с отсутствием антибактериальной терапии или использования других антибактериальных средств в этот же период. Доступные эпидемиологические исследования риска возникновения врожденных пороков развития при применении макролидов включая кларитромицином во время беременности показали противоречивые результаты.

Кларитромицин не следует применять в период беременности без тщательной оценки соотношения польза / риск.

Кларитромицин проникает в грудное молоко в небольших количествах. Было установлено, что количество кларитромицина, что принимает младенца, заходится исключительно на грудном вскармливании, составляет примерно 1,7% от дозы для матери с поправкой на ее вес.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать целиком (не измельчать, а не жевать), запивая жидкостью. Еды практически не влияет на абсорбцию препарата, но может слегка замедлять этот процесс.

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 250 мг кларитромицина каждые 12 часов; при тяжелых инфекциях дозу можно

повысить до 500 мг каждые 12 часов.

Обычно курс лечения составляет 6-14 дней. Продолжительность лечения зависит от течения заболевания и определяется врачом индивидуально для каждого пациента.

Лечение одонтогенных инфекций.

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

Применение пациентам с микобактериальной инфекцией.

Начальная доза составляет 500 мг 2 раза в сутки. Если в течение 3-4 недель лечения не наблюдается улучшения 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, далее - 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 подавление

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 висмута и ранитидин;
- кларитромицин + амоксициллин и лансопразол;
- кларитромицин + ранитидин и висмута цитрат.

Применение у пациентов пожилого возраста: как для взрослых.

Применение пациентам с почечной недостаточностью для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл / мин) общая суточная доза должна быть уменьшена наполовину, то есть 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки при тяжелых инфекциях. У таких пациентов продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

Дети

Препарат применять детям в возрасте от 12 лет. Применение таблеток кларитромицина детям до 12 лет не изучали. Детям этого возраста применять препарат в форме суспензии.

Передозировка

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицина может привести к появлению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, принявший 8 граммов кларитромицина, развились нарушения ментального статуса, параноидная поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировки, следует лечить с помощью немедленного промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в других макролидов, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно меняли уровень кларитромицина в сыворотке 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 указаны побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе пролонгированного действия. Побочные реакции, что по крайней мере быть связано с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: 10% - очень часто, 1-10% - часто, 0,1-1% - редко, 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: нечасто - целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; с неизвестной частотой - псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

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

Со стороны иммунной системы: нечасто - анафилактические реакции¹, гиперчувствительность; с неизвестной частотой - анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма и питания: нечасто - анорексия, снижение аппетита с неизвестной частотой - гипогликемия.

Со стороны психики: часто - бессонница; нечасто - тревожность, нервозность³; с неизвестной частотой - психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны нервной системы: часто - дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, извращение вкуса; нечасто - потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор с неизвестной частотой - судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезии.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - головокружение, ухудшение слуха, шум в ушах с неизвестной частотой - потеря слуха.

Кардиальные нарушения: нечасто - остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистоли¹, сердцебиение; с неизвестной частотой - пируэт желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Сосудистые нарушения: часто - вазодилатация¹; с неизвестной частотой - 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, гастроэзофагеальной рефлюксной захворюванн², 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 пищеварительной системы: часто - отклонение от нормы функциональных тестов печени нечасто - холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; с неизвестной частотой - печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь, гипергидроз; нечасто - буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезная висип³; с неизвестной частотой - 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 спазми³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; с неизвестной частотой - рабдомиолиз² (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли совместно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол)), миопатия.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - флебит в месте введения¹; часто - боль, воспаление в месте введения¹; нечасто - нездужанн⁴, лихоманка³, астения, боль в грудях⁴, озноб⁴, повышенная втомлюваність⁴.

Лабораторные исследования: нечасто - изменение соотношения альбумин глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; с неизвестной частотой - повышение международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

Частота неизвестна, поскольку об этих реакции сообщалось добровольно из популяции пациентов неустановленного количества. Не всегда можно точно установить их частоту или причинная связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более 1000000000 пациенто-дней.

1,2,3,4 - Про эти побочные реакции сообщалось только при применении препарата 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 нарушением иммунной системы

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, которые применяли высокие дозы кларитромицина дольше, чем рекомендовано для лечения микобактериальных инфекций, часто было трудно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, 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. Нечасто возникали одышка, бессонница и сухость во рту. В 2 = 3% пациентов наблюдалось серьезное аномальное повышение уровня АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. В менее процента пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Фламинго Фармасьютикалс Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Е-28, Опп. Фаер Бригейд, М.И.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ИН - 410208, Индия.

Источник инструкции

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