

## **Состав**

*действующее вещество:* кларитромицин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит кларитромицина 515,50 мг эквивалентно кларитромицина безводной 500 мг;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон, стеариновая кислота, тальк, магния стеарат, гипромеллоза, пропиленгликоль, сорбитанолеат, сухой ванильный ароматизатор, краситель хинолин желтый (Е 104), титана диоксид (Е 171), гидроксипропилметилцеллюлоза, сорбиновая кислота.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, размер ядра примерно 19 x 10 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные 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* против 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 против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно по *H. Pylori*, активность кларитромицина при нейтральном рН выше, чем при кислой рН. Данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина по клинически значимым штаммам 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 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*.

$\beta$ -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 исходного соединения, за исключением *H. influenzae*, против которого эффективность метаболита в 2 раза выше. В условиях *in vitro* и *in vivo* исходное соединение и ее основной метаболит оказывают либо аддитивный, или синергический эффект против *H. 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, 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 «чувствительный» 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 про умеренную чувствительность).

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

### **Фармакокинетика**

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток.

Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность

таблеток кларитромицина. Еда незначительно задерживает начало абсорбции кларитромицина и образование 14-гидроксиметаболита. Фармакокинетика кларитромицина нелинейная; однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 дней применения препарата. При применении 500 мг два раза в день примерно 36% неизмененного препарата выводится с мочой. 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, выводится с мочой в количестве 10-15% дозы. Большая часть остатка дозы выводится с калом, преимущественно с желчью. 5-10% исходного соединения оказывается в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина три раза в день концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются по сравнению с таковыми при применении дозы 500 мг два раза в день.

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, эризипелоид, 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 оральными контрацептивами.

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

*Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин.* О повышении уровня цизаприда в сыворотке крови сообщалось 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 зафиксировано у пациентов, принимавших кларитромицин и пимозид одновременно (см. Раздел «Противопоказания»).

Сообщалось про способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, что приводит к повышению уровней терфенадина в сыворотке крови. Это иногда ассоциировалось с аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и torsades de pointes (см. Раздел «Противопоказания»). 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.* Одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с появлением признаков острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему (ЦНС). Одновременное назначение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. «Противопоказания»).

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

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).* Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что в свою очередь повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечение 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 состояния пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

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 субтерапевтическому уровню кларитромицина и снижению 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 сыворотке крови с одновременным повышением риска развития увеита.

Ниже указано лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в 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 эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина - микробиологически активного метаболита. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может не быть достигнут из-за одновременного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

*Этравирин.* Действие кларитромицина ослаблялась этравирин, однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную активность против 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 приводило к повышению равновесной C<sub>min</sub> 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.* Одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному

подавлению метаболизма кларитромицина. Стах кларитромицина повышалось 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 в сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие 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 лекарственные взаимодействия»).

*Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства.*

*Антиаритмические средства.* Имеются сообщения о развитии torsades de pointes при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуются проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT при одновременном применении кларитромицина с этими препаратами. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

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

*Пероральные гипогликемические средства/инсулин.* При одновременном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент СYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендуются тщательный мониторинг уровня глюкозы.

*СYP3A-связанные взаимодействия.* Одновременное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента СYP3A, и препарата, главным образом метаболизируемого СYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что в свою очередь может усилить или продлить его терапевтический эффект и побочные эффекты. Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, которые получают терапию лекарственными средствами - субстратами СYP3A, особенно если



CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы и, если возможно, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, главным образом метаболизируется CYP3A, для пациентов, одновременно принимающих кларитромицин.

Известно (или предполагается), что такие препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A-изоферментом: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин и др. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующихся другими изоферментами системы цитохрома P450.

*Омепразол.* Кларитромицин (500 мг каждые 8 час) применяли в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) взрослым здоровым добровольцам. Равновесные концентрации омепразола в плазме повышались ( $C_{max}$ , AUC<sub>0-24</sub> и  $t_{1/2}$  повышались на 30%, 89% и 34% соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов 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.* Известно, что существует незначительное, но статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

*Тольтеродин.* Тольтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформ цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в популяции пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции подавления CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций тольтероидина.

У таких пациентов снижение дозы толтероидина может потребоваться при его применении с ингибиторами СYP3A, такими как кларитромицин.

*Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам).* При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) АUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после введения мидазолама. При внутривенном введении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременного корректирования дозы. При оромукозном пути введения мидазолама, при котором пресистемной элиминации препарата 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 СYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Имеются сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны 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.

*Другие виды взаимодействий.*

*Колхицин.* Колхицин является субстратом СYP3A и эфлюксного переносчика - Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать СYP3A и Рgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Рgp и/или СYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

*Дигоксин.* Дигоксин считается субстратом эфлюксного переносчика - Рgp. Известно, что кларитромицин может подавлять Рgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина подавления Рgp кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. Сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, принимавших кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови пациентов при одновременном применении с

кларитромицином.

*Зидовудин.* Одновременное пероральное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Поскольку кларитромицин может препятствовать абсорбции 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 в случае применения кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

*Фенитоин и вальпроат.* Были спонтанные или опубликованные сообщения про взаимодействие ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируются СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном применении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

*Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия.*

*Атазанавир.* Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% с увеличением АUC 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 CLCR 30-60 мл/мин и на 75% - для пациентов с CLCR <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 СYP3A4 (такими как верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться концентрации в плазме как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин и верапамил одновременно наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии 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 (500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, приводило к увеличению AUC равновесного состояния и C<sub>max</sub> саквинавира на 177% и 187% по сравнению с теми же показателями, которые наблюдались при применении только саквинавира. При этом AUC и C<sub>max</sub> кларитромицина увеличивались примерно на 40% по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в корректировке доз, если оба лекарственных средства применяют одновременно в течение ограниченного промежутка времени в исследованных дозах/лекарственных формах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяют вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. выше).

## **Особенности применения**

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 применение кларитромицина, как и других антибиотиков, может вызвать 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 обычно оно обратимо. 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 признаков и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или чувствительность в области живота.

О развитии псевдомембранозного колита от умеренного до угрожающего жизни степени тяжести сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе макролидов. О развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом, 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. Необходимо тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось 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 пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

### *Колхицин*

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 кларитромицина с колхицином противопоказано (см. «Противопоказания»).

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

### *Удлинение интервала QT*

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что свидетельствует о риске развития сердечной аритмии и torsades de pointes, наблюдалось при лечении макролидами, включая кларитромицин (см. «Побочные реакции»). Учитывая то, что нижеприведенные ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая torsades de pointes), кларитромицин следует с осторожностью применять нижеуказанным группам пациентов.

Пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.

Пациенты с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. «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*

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 нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

### *Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени*

Эти инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случае, 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 (например инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, розового воспаления) и в

ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактический шок, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS, болезнь Шенлейна - 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 обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

#### *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)*

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин 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 CYP3A (например флувастатина) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Пероральные гипогликемические средства / инсулин*

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

#### *Пероральные антикоагулянты*

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

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

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом или другими механизмами необходимо учитывать возможное возникновение побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. Кларитромицин не следует применять в период беременности без тщательной оценки соотношения польза / риск.

Кларитромицин выделяется в грудное молоко.

## **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг 2 раза в сутки (поскольку таблетки не подлежат распределению, при необходимости следует назначать в других лекарственных формах или в другой дозировке в таблетках), при тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг 2 раза в сутки. Обычная продолжительность лечения зависит от степени тяжести инфицирования и составляет от 6 до 14 дней. Клеримед 500 можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность кларитромицина.

### Лечение одонтогенных инфекций.

Рекомендуемая доза составляет 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (поскольку таблетки не подлежат распределению, при необходимости следует назначать препарат в других лекарственных формах или в другой дозировке в таблетках).

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, 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. 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 2 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 висмута цитрат.

*Применение у пациентов пожилого возраста: как для взрослых.*

Применение пациентам с почечной недостаточностью для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки при более тяжелых инфекциях. У таких пациентов продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

Применение пациентам с почечной недостаточностью обычно в коррекции дозы нет необходимости, за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в

сутки при тяжелых инфекциях. У таких пациентов продолжительность лечения не должен превышать 14 дней .

## **Дети**

Детям до 12 лет следует применять препарат 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 желудочно-кишечного тракта.

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

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков.

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении разных лекарственных форм и доз кларитромицина. Побочные реакции разделены за следующей частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), частота неизвестна\* (побочные реакции из постмаркетингового наблюдения; частоту определить невозможно из определенных данных). В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

*Инфекции и инвазии:* нечасто – целлюлит<sup>1</sup>, кандидоз, гастроэнтерит<sup>2</sup>, инфекция<sup>3</sup>, вагинальная инфекция; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

*Со стороны системы крови:* нечасто – лейкопения, нейтропения<sup>4</sup>, тромбоцитемия<sup>3</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>; частота неизвестна – агранулоцитоз,

тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто – анафилактикоидные<sup>1</sup> реакции, гиперчувствительность; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

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

*Со стороны психики:* часто – бессонница; нечасто – тревожность, нервозность<sup>3</sup>; частота неизвестна – психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

*Со стороны центральной нервной системы:* часто – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль; нечасто – потеря сознания<sup>1</sup>, дискинезия<sup>1</sup>, извращение вкуса, головокружение, сонливость, тремор; частота неизвестна – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезия.

*Со стороны органов слуха:* нечасто – вертиго, ухудшение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – потеря слуха.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – вазодилатация<sup>1</sup>; нечасто – остановка сердца<sup>1</sup>, фибрилляция предсердий<sup>1</sup>, удлинение интервала QT, экстрасистолы<sup>1</sup>, ощущение сердцебиения; частота неизвестна – пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия, кровоизлияние, фибрилляция желудочков.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто – астма<sup>1</sup>, носовое кровотечение<sup>2</sup>, эмболия сосудов легких<sup>1</sup>.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечасто – эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<sup>2</sup>, гастрит, прокталгия<sup>2</sup>, стоматит, глоссит, вздутие живота<sup>4</sup>, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто – отклонение от нормы функциональных тестов печени; нечасто – холестаза<sup>4</sup>, гепатит<sup>4</sup>, повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ); частота неизвестна – печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

*Со стороны кожи:* часто – сыпь, гипергидроз; нечасто – буллезный дерматит<sup>1</sup>, зуд, крапивница, макулопапулезные высыпания<sup>3</sup>; частота неизвестна – тяжелые кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона; токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)); акне; болезнь Шенлейна-Геноха.

*Со стороны костно-мышечной системы:* нечасто – мышечные спазмы<sup>3</sup>, костно-мышечная ригидность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>; частота неизвестна – рабдомиолиз<sup>2\*\*</sup>, миопатия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто – повышение уровня креатинина крови<sup>1</sup>, повышение уровня мочевины крови<sup>1</sup>; частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

*Общие нарушения:* нечасто – недомогание<sup>4</sup>, лихорадка<sup>3</sup>, астения, боль в груди<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, повышенная утомляемость<sup>4</sup>.

*Лабораторные показатели:* нечасто – изменение соотношения альбумин-глобулин<sup>1</sup>, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови<sup>4</sup>, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови<sup>4</sup>; частота неизвестна – повышение международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

(\*) Частота неизвестна, так как об этих реакциях сообщалось добровольно от популяции пациентов неустановленного количества. Не всегда можно точно установить их частоту или причинную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет больше чем 1 миллиард пациенто-дней.

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

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

Ожидается, что 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 рекомендованных, для лечения микобактериальных инфекций, часто было тяжело отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, получающих кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, искажение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. Наблюдалось серьезное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ, аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, повышение содержания мочевины в крови.

У этих же пациентов с нарушением иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя те показатели, которые выходят за пределы значительного аномального уровня (то есть крайнего верхнего или нижнего предела) для определенного теста. По этим критериям, у 2–3 % пациентов, принимавших 1000 мг кларитромицина в сутки, наблюдалось значительное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У меньшего процента пациентов наблюдалось повышение уровня азота мочевины в крови.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Медокеми ЛТД (Центральный Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1-10 ул. Константинополь, Лимассол, 3011, Кипр / 1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.

**Источник инструкции**

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