

## **Состав**

*действующее вещество:* кларитромицин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 250 мг кларитромицина;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, калия полакрилин, тальк, магния стеарат, пропиленгликоль, краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* овальные выпуклые таблетки слегка коричневатого-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Кларитромицин. Код АТХ J01F A09.

## **Фармакодинамика**

Кларитромицин - полусинтетический антибиотик группы макролидов, взаимодействует с 50S рибосомальной субъединицей бактерий, таким образом подавляя синтез белка.

В основном оказывает бактериостатическое, а в некоторых случаях - также бактерицидное действие (относительно *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*).

Чувствительными к кларитромицину являются такие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*; грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp.) грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Neisseria meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter* spp. и *Helicobacter pylori*) некоторые анаэробы (*Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionobacterium* spp., *Clostridium perfringens* и *Bacteroides melaninogenicus*) *Toxoplasma gondii* и все микобактерии, кроме *Mycobacterium tuberculosis*.

Благодаря меняющейся структуре рибосом клеток человека макролиды не связываются с рибосомальными единицами человеческой клетки, что и является причиной низкой токсичности макролидов у людей.

### **Фармакокинетика**

Кларитромицин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет примерно 55% после перорального приема дозы. Пища может замедлить абсорбцию, но существенно не влияет на биодоступность кларитромицина. Около 20% кларитромицина сразу же метаболизируется с образованием основного метаболита 14-гидроксикларитромицина, который проявляет такой же биологический эффект, что и кларитромицин. У здоровых лиц он достигает концентраций в сыворотке крови, пропорциональных размеру пероральных доз.

Максимальные концентрации в сыворотке крови отмечаются менее чем за 3 часа. После приема внутрь однократной дозы 250 мг кларитромицина средние концентрации составляют от 0,62 мкг / мл до 0,84 мкг / мл после однократной дозы 500 мг кларитромицина - от 1,77 мкг / мл до 1,89 мкг / мл. Соответствующие концентрации 14-гидроксикларитромицина составляют от 0,4 мкг / мл до 0,7 мкг / мл после дозы 250 мг и от 0,67 мкг / мл до 0,8 мкг / мл - после приема дозы 500 мг. Значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC x время) составляют 4 мкг / мл x ч после дозы 250 мг и 11 мкг / мл x ч после дозы 500 мг.

Стабильные концентрации достигаются после пятой дозы 250 мг кларитромицина в приложении 2 раза в сутки; максимальная концентрация кларитромицина составляет 1 мкг / мл и 14-гидроксикларитромицина - 0,6 мкг / мл.

Кларитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма, где достигает концентрации в 10 раз больших, чем в плазме крови. Большие концентрации обнаружены в легких (8,8 мг / кг), миндалинах (1,6 мг / кг), слизистой оболочке носа, коже, слюне, альвеолах, мокроте и в среднем ухе. Объем распределения кларитромицина у здоровых лиц после однократной дозы 250 мг и 500 мг составляет 226-266 л / кг и 2,5 л / кг соответственно. Объем распределения 14-гидроксикларитромицина - 304-309 л. Связывание кларитромицина с белками плазмы является слабым и обратимым.

Период полувыведения кларитромицина при дозе 250 мг / 12:00 составляет 3-4 часа и при дозе 500 мг / 12:00 - 5-7 часов.

### *Метаболизм и выведение*

Кларитромицин превращается в печени. Было выявлено менее 7 метаболитов. Важнейшим является 14-гидроксикларитромицин. Кларитромицин выводится с мочой или в виде метаболита или в неизменном виде, и в меньшем проценте с калом (4%). Примерно 20% 250 мг дозы и 30% 500 мг дозы выводится в неизменном виде с мочой. 10-15% дозы выводится с мочой в виде 14-гидроксикларитромицина.

Период полувыведения кларитромицина при дозе 250 мг / 12:00 составляет 3-4 часа, и при дозе 500 мг / 12:00 - 5-7 часов.

### Влияние возраста и болезни на фармакокинетику

*Дети и младенцы:* согласно исследованиям, фармакокинетика кларитромицина у детей при дозе 7,5 мг / кг массы тела 2 раза в сутки была одинаковой с

фармакокинетикой у взрослых.

Пациентам пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы, если они не имеют тяжелых нарушений функции почек.

*Влияние болезни на фармакокинетику:* после потребления 200 мг кларитромицина наблюдались увеличение максимальной концентрации и AUC и уменьшение выведения кларитромицина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек общий вывод кларитромицина уменьшилось с 26,5% до 3,3%, по сравнению со здоровыми лицами. Эти результаты показывают, что необходимо уменьшить дозу или продлить интервал дозирования для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Стабильные концентрации кларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени не отличаются от концентраций у здоровых лиц, но концентрации 14-гидрокси метаболита являются ниже.

## **Показания**

*Инфекции, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами.*

- Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, острая крупозная пневмония и первичная Антипова пневмония).
- Инфекции верхних дыхательных путей, то есть носоглотки (тонзиллит, фарингит) и инфекции придаточных пазух носа.
- 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 *Helicobacter pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты (активность кларитромицина против *Helicobacter pylori* выше при нейтральном pH, чем при кислом pH).

Следует обратить внимание на официальные рекомендации относительно правильного применения антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам или к любым компонентам препарата.
- Одновременное применение с любым из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэт желудочковой тахикардии (torsades de pointes) алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (это может привести к эрготоксичности) ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), в значительной мере мобилизуются СУРЗА4 (ловастатин или симвастатин), за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение кларитромицина и приема мидазолама (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Пациентам, имеющим в анамнезе удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии, включая пируэт желудочковой тахикардии (torsades de pointes) (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Пациентам с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность.
- Одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов СУРЗА4) с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Кларитромицин не взаимодействует с оральными контрацептивами.

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

#### *Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин*

Повышение уровней цизаприда в сыворотке крови наблюдалось при его совместном применении с кларитромицином, что может вызвать удлинение интервала QT и появление аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и *torsades de pointes*. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении пимозида и кларитромицина (см. Раздел «Противопоказания»).

Сообщалось о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, приводя к повышению уровня терфенадина в сыворотке крови, что иногда ассоциировалось с сердечными аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и «*torsades de pointes*» (см. Раздел «Противопоказания»). В ходе исследования у 14 добровольцев при одновременном применении терфенадина и кларитромицина наблюдалось повышение уровня кислотного метаболита терфенадина в 2-3 раза и удлинение интервала QT, не приводило к любому клинически видимому эффекту. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

#### *Эрготамин / дигидроэрготамин*

Постмаркетинговые сообщения свидетельствуют, что одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с появлением признаков острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное назначение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. «Противопоказания»).

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

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано - (см. «Противопоказания»), поскольку эти

статины в значительной степени метаболизируются СYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечение кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно со статинами. В случае, если одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма СYP3A (например флувастатина). Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

#### Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами СYP3A (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической уровню кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора СYP3A, которые могут быть повышены путем ингибирования СYP3A кларитромицином (см. Также инструкцию по применению соответствующего индуктора СYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска развития увеита.

Влияние следующих лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

*Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин*

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина - микробиологически активного метаболита. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемого терапевтического эффекта может быть не достигнуто через совместное применение кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

### *Этравирин*

Действие кларитромицина ослаблялось этравирин; однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную активность по *Mycobacterium avium complex* (МАС), общая активность в этом патогена может быть изменена. Поэтому для лечения МАС следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицина лекарственных средств.

### *Флуконазол*

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

### *Ритонавир*

Применение ритонавира и кларитромицина приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. Стах кларитромицина повышалось на 31%, C<sub>min</sub> - на 182% и AUC - на 77%. Определялось полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтическое окно уменьшения дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при CLCR 30-60 мл / мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50% до максимальной -1 таблетка в сутки при CLCR <30 мл / мин - необходимо уменьшить на 75%. Дозы кларитромицина, превышающих 1 г / сут, не следует применять вместе с ритонавиром.



Такие же корректировки дозы следует проводить для пациентов с ослабленной функцией почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир.

### Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств.

#### *СУРЗА-связанные взаимодействия*

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУРЗА, и препарата, главным образом метаболизируется СУРЗА, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций. Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, которые получают терапию лекарственными средствами - субстратами СУРЗА, особенно если СУРЗА-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и / или экстенсивно метаболизируется этим энзимом.

Может потребоваться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизируется СУРЗА у пациентов, одновременно принимающих кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУРЗА изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующихся другим изоферментом системы цитохрома P450.

#### *Антиаритмические средства*

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторирование для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

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

#### *Пероральные гипогликемические средства / инсулин*

При совместном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент СYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы.

#### *Омепразол*

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

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

#### *Теофиллин, карбамазепин*

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

### *Толтеродин*

Снижение дозы толтеролина может потребоваться при его применении с кларитромицином.

### *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 введения и в 7 раз после перорального применения мидазолама. Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы.

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

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

### Другие виды взаимодействий

## *Аминогликозиды*

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

## *Колхицин*

Колхицин является субстратом СYP3A и P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны подавлять СYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и СYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов по выявлению клинических симптомов токсичности колхицина.

## *Дигоксин*

При постмаркетинговом наблюдении сообщали о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, принимавших кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

## *Зидовудин*

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина в ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Этого во многом можно избежать путем соблюдения интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиазину детям не сообщали. Исследования взаимодействия таблеток кларитромицина пролонгированного действия и зидовудина не проводили.

## *Фенитоин и вальпроат*

Были спонтанные или опубликованы сообщения о взаимодействии 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 назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

### Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия

#### *Атазанавир*

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 уменьшение экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% с увеличением AUC атазанавиру на 28%. Поскольку кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости в снижении дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо снизить на 50% для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл / мин и на 75% для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл / мин. 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 (например верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов.

У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

#### *Итраконазол*

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

### *Саквинавир*

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы 1200 мг 3 раза в день), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, приводило к увеличению AUC равновесного состояния на 177% и C<sub>max</sub> на 187% по сравнению с применением 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 применять одновременно в течение ограниченного промежутка времени и в вышеуказанных дозах и 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 только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром / ритонавиром. Когда саквинавир применять вместе с ритонавиром, необходимо учесть возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. Выше).

### **Особенности применения**

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

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

При применении кларитромицина сообщали о нарушениях 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. Иногда сообщали о печеночную недостаточность 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 диареи от легкой степени тяжести до псевдомембранозного колита с летальным исходом, вызванного *Clostridium difficile* (CDAD), сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. 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. В случае возникновения псевдомембранозного колита необходимо прекратить лечение кларитромицином независимо от показаний, по которым он был назначен. Необходимо провести микробиологическое исследование и начать необходимое лечение. Следует избегать препаратов, подавляющих перистальтику.

Кларитромицин выводится в основном печенью. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с нарушением функции печени, а также с нарушением функции почек средней или тяжелой степени.

### *Колхицин*

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

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

### *Сердечно-сосудистые события*

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что свидетельствует о риске развития сердечной аритмии и *torsades de pointes*, наблюдалось при лечении макролидами, включая кларитромицин (см. Раздел «Побочные реакции»). Учитывая 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. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты, которые одновременно принимают другие препараты, которые ассоциируются с удлинением интервала QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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



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

Результаты эпидемиологических исследований относительно риска неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий применения макролидов весьма различны. Некоторые наблюдения обнаружили редкий краткосрочный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и летального сердечно-сосудистого последствия, связанного с применением макролидов, включая кларитромицин. Рассмотрение этих результатов при назначении кларитромицина должно быть сбалансированным относительно преимуществ лечения.

### *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 тяжести*

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, аллергия), в качестве препаратов первого выбора можно применять другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), *acne vulgaris*, рожистое воспаление; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пеницилинами.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, кожные побочные реакции (например острый генерализованный

экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)), болезнь Шенляйна-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. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

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

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. Если одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например флувастатина) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Пероральные гипогликемические средства / инсулин*

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 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.

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

Данные о влиянии отсутствуют. Однако следует принимать во внимание возможное возникновение побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация, что может повлиять на скорость психомоторных реакций.

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

#### Беременность.

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. При наступлении беременности кларитромицин не следует применять без тщательной оценки соотношения пользы / риска.

#### Период кормления грудью.

Кларитромицин проникает в грудное молоко. На период лечения следует прекратить кормление грудью.

### **Способ применения и дозы**

Применять внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг 2 раза в сутки, при более 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.

*Лечение одонтогенных инфекций.*

Применять по 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

*Применение у пациентов 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 комплексом *Mycobacterium avium*, у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата, имеющего медицинское подтверждение. Кларитромицин необходимо применять в комплексе с другими антимикробактериальными препаратами.

Продолжительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций определяется врачом индивидуально.

Эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (взрослые):

Тройная терапия (7-10 дней)

500 мг кларитромицина 2 раза в сутки одновременно с приемом амоксициллина 1000 мг 2 раза в сутки и омепразола 20 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней.

Тройная терапия (10 дней)

500 мг кларитромицина 2 раза в сутки, 30 мг лансопразола 2 раза в сутки и 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки в течение 10 дней.

### Двойная терапия (14 дней)

500 мг кларитромицина 3 раза в сутки вместе с 40 мг омепразола 1 раз в сутки в течение 14 дней, далее 20 мг или 40 мг омепразола 1 раз в сутки в течение последующих 14 дней.

### Двойная терапия (14 дней)

500 мг кларитромицина 3 раза в сутки с 60 мг лансопразола 1 раз в сутки в течение 14 дней. Может потребоваться дальнейшее подавление секреции соляной кислоты для уменьшения проявлений язвы.

*Кларитромицин следует также применять в таких терапевтических схемах:*

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

Применение для лиц пожилого возраста как для взрослых.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью обычно коррекция дозы не требуется, кроме пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин). Если коррекция дозы необходима, суточную дозу следует уменьшить вдвое, то есть применять 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки в случае более тяжелых инфекций. У таких пациентов продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

### **Дети**

Детям до 12 лет следует применять препарат в форме суспензии.

### **Передозировка**

*Симптомы:* рвота, боль в животе, головная боль и головокружение. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина были описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

*Лечение:* промывание желудка и симптоматическая терапия. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ существенно влиял на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

Кларитромицин обычно хорошо переносится.

Частыми и общими 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. Не существует существенной разницы в частоте этих побочных реакций между группами пациентов, у которых имелись или отсутствуют микобактериальные инфекции.

*Побочные эффекты, которые могут возникнуть при терапии кларитромицином, классифицированы по системам органов:*

*Инфекции и инвазии:* целюлит<sup>1</sup>, кандидоз ротовой полости, гастроэнтерит<sup>2</sup>, инфекция<sup>3</sup>, вагинальная инфекция; псевдомембранозный колит, рожистое воспаление, эритразма.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, нейтропения<sup>4</sup>, тромбоцитемия<sup>3</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактоидные реакции<sup>1</sup>, гиперчувствительность, анафилактические реакции, ангионевротический отек.

*Со стороны метаболизма и питания:* анорексия, снижение аппетита, гипогликемия<sup>5</sup>.

*Со стороны психики:* бессонница, тревожность, нервозность<sup>3</sup>, скрикувания<sup>3</sup>, психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

*Со стороны ЦНС:* дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, извращение вкуса, потеря сознания <sup>1</sup>, дискинезия<sup>1</sup>, головокружение, сонливость, тремор, судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезии.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* головокружение, ухудшение слуха, шум в ушах, потеря слуха.

*Со стороны сердца:* остановка сердца<sup>1</sup>, фибрилляция предсердий<sup>1</sup>, удлинение интервала QT, экстрасистолы <sup>1</sup>, сердцебиение, пируэт желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*), желудочковая тахикардия.

*Со стороны сосудов:* вазодилатация<sup>1</sup>, кровоизлияние.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* астма<sup>1</sup>, носовое кровотечение <sup>2</sup>, эмболия сосудов легких <sup>1</sup>.

*Со стороны пищеварительной системы:* диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе, эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание <sup>2</sup>, гастрит, прокталгия<sup>2</sup>, стоматит, глоссит, вздутие живота<sup>4</sup>, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, острый панкреатит, изменение цвета языка , изменение цвета зубов.

*Со стороны пищеварительной системы:* отклонения от нормы функциональных тестов печени, холестаза<sup>4</sup>, гепатит<sup>4</sup>, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ<sup>4</sup>, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, гипергидроз; буллезный дерматит<sup>1</sup>, зуд, крапивница, макулопапулезная висип<sup>3</sup>, кожные побочные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS), акне, болезнь Геноха-Геноха.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* мышечные спазмы<sup>3</sup>, скелетно-мышечная ригидность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>, рабдомиолиз<sup>2</sup> (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли совместно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом), миопатия, артралгия.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* повышение креатинина крови<sup>1</sup>, повышение мочевины крови<sup>1</sup>, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

*Общие нарушения и место введения:* флебит в месте введения<sup>1</sup>, боль, воспаление в месте введения<sup>1</sup>, бессилие<sup>4</sup>, лихорадка<sup>3</sup>, астения, боль в груди<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, утомляемость<sup>4</sup>.

*Лабораторные исследования:* изменение соотношения альбумин глобулин<sup>1</sup>, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови<sup>4</sup>, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови<sup>4</sup>, повышение международного нормализованного соотношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

1,2,3,4 - Про данные побочные реакции 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.



Были очень редкие сообщения о увеите преимущественным образом у пациентов, которые одновременно принимали рифабутин. Большинство случаев были обратимыми.

### *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, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного и сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, которые получали 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. Также возникали одышка, бессонница и сухость во рту.

У этих пациентов с нарушением иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя те показатели, выходящие за пределы значительного аномального уровня (т.е. крайней верхней или нижней границы) для определенного теста. По этому критерию в 2-3% этих пациентов, принимавших 1000 мг кларитромицина в сутки, наблюдалось значительное аномальное повышение уровня АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У менее 1 процента пациентов наблюдалось повышение уровня азота мочевины крови.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

7 таблеток в блистере, 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Источник инструкции**

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