

## **Состав**

*действующее вещество:* кларитромицин;

5 мл суспензии (1 шприц) содержит 250 мг кларитромицина;

*вспомогательные вещества:* карбомер, повидон, гипромеллозы фталат (НР 55), тальк, масло касторовое очищенная, ксантановая камедь, ароматизатор апельсиновый, кислота лимонная, натрия сахарин, моноамоний глициризинат, неогесперидину дигидрохалькон, кремния диоксид коллоидный, титана диоксид (Е 171), сахароза, калия сорбат.

## **Лекарственная форма**

Гранулы для приготовления суспензии для орального применения.

*Основные физико-химические свойства:* маленькие неоднородные гранулы от белого до почти белого цвета с апельсиновым ароматом.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Кларитромицин.

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, чем МПК эритромицина.

Кларитромицин высокоэффективный по *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно против *Helicobacter pylori*, активность кларитромицина выше при нейтральном рН, чем при кислом рН. Кларитромицин эффективен против клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к

кларитромицину.

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике по большинству штаммов таких микроорганизмов.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), которые включают *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метициллин (оксациллин) резистентных штаммов стафилококков нечувствительны к кларитромицину.

Helicobacter: *Helicobacter 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*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*.

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, Helicobacter pylori и Campylobacter spp.

Для большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1-2 раза слабее исходное вещество, за исключением H. influenzae, против которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и ее основной метаболит оказывают либо аддитивный, или синергический эффект против Haemophilus influenzae, в зависимости от штамма микроорганизма.

### **Фармакокинетика**

Кларитромицин быстро и хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Микробиологически активный 14-ОН-кларитромицин образуется при первом прохождении через печень. Еда существенно не влияет на биодоступность препарата. Хотя фармакокинетика кларитромицина не линейна, стабильные концентрации устанавливаются в течение двух последовательных дней приема препарата.

Концентрации кларитромицина в тканях организма в несколько раз выше, чем в сыворотке крови. В тонзиллярной и легочной тканях наблюдаются повышенные концентрации кларитромицина. Концентрации кларитромицина в жидкости среднего уха превышают концентрации в сыворотке крови. Кларитромицин при применении в терапевтических дозах связывается с белками плазмы крови на 80%. 14-ОН-кларитромицин является основным метаболитом, выводится почками, и составляет примерно 10-15% от принятой дозы. Большая часть от остатка выводится в основном с желчью. 5-10% исходного вещества выводится с калом.

Равновесные концентрации кларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени и у здоровых добровольцев не отличаются, кроме низких концентраций 14-ОН-кларитромицина при печеночной дисфункции.

У пациентов с нарушениями функции почек, принимавших 500 мг кларитромицина, значение фармакокинетических параметров росли в соответствии со степенью тяжести почечной недостаточности.

Возраст пациентов не влияет на фармакокинетику кларитромицина.

У ВИЧ-инфицированных детей при приеме кларитромицина в дозе 15-30 мг / кг / сут (доза разделена на два приема) были более высокие концентрации кларитромицина в плазме крови и длительный период полувыведения.

## Показания

Инфекции, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, острая крупозная пневмония, первичная атипичная пневмония)
- инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит) и инфекции придаточных пазух носа;
- острый отит среднего уха;
- инфекции кожи и ее придатков (фолликулит, импетиго, рожа, фурункулез, инфицированные раны)
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*.  
Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам или к любым компонентам препарата.
- Одновременное применение астемизола, цизаприда, пимозиды, терфенадина (это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэт желудочковой тахикардии (torsades de pointes)), алкалоидов спорыньи, например эрготамина, дигидроэрготамина (поскольку это может привести к эрготоксичности), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в значительной мере метаболизируется СYP3A4 (ловастатин или симвастатин), за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).
- Одновременное применение кларитромицина и приема мидазолама (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Врожденное или установлено приобретенное удлинение интервала QT или желудочковые аритмии сердца в анамнезе, включая пируэт желудочковой тахикардии (torsades de pointes) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность.

- Одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов СYP3A4) с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).
- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазин.

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

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

### *Цизаприд, пимозид, астемизол, 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 применение 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)*

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4, одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. 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, когда сопутствующего применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать минимальную эффективную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например флувастатина). Необходим мониторинг состояния пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

## *Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина*

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической уровню кларитромицина и снижение его эффективности. Кроме того, может потребоваться контроль 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.

Известно, или предполагается, что нижеприведенные лекарственные средства влияли на концентрацию кларитромицина в крови, 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 различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут 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 МАС, общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения МАС следует рассмотреть целесообразность применения 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*

Зафиксировано, что применение 200 мг ритонавира каждые 8 часов и 500 мг кларитромицина каждые 12 часов приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. Стах кларитромицина повышалась на 31%, C<sub>min</sub> - на 182% и AUC - на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна 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 тяжелой почечной недостаточностью (CLCR <30 мл / мин) дозу кларитромицина необходимо снизить на 75%. Кларитромицин в дозах, превышающих 1 г в сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такое же корректировки дозы следует проводить пациентам с нарушениями функции почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

### *Антиаритмические средства*

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей 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 концентрацией препаратов в сыворотке крови.

Во время постмаркетингового применения сообщалось о гипогликемии при одновременном применении этих средств.

### *Циклоспорин, такролимус и сиролимус*

Одновременное применение перорального кларитромицина и циклоспорина или такролимуса привело к более чем 2-кратного повышению уровня C<sub>min</sub> как циклоспорина, так и такролимуса. Подобные эффекты также ожидаются для сиролимуса. В начале лечения кларитромицином пациентам, которые уже принимали вышеуказанные средства, необходимо тщательно контролировать плазменный уровень циклоспорина, такролимуса или сиролимуса и при необходимости уменьшать их дозы. При прекращении приема кларитромицина пациентам необходимо проводить повторный тщательный мониторинг уровня циклоспорина, такролимуса или сиролимуса в плазме для коррекции дозы.

### *Варфарин*

Применение кларитромицина пациентов, принимающих варфарин, может привести к потенцированию эффектов варфарина. Таким пациентам следует постоянно контролировать протромбиновое время (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

### *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.

Рекомендуемый тщательный мониторинг уровня глюкозы.

### *СYP3A-связанные взаимодействия*

Совместное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента СYP3A, и препарата, главным образом метаболизируется СYP3A, может вызвать повышение 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 CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например карбамазепин) и / или экстенсивно метаболизируется этим энзимом.

Может возникнуть необходимость в изменении дозы, и, по возможности, следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лекарственных средств, метаболизируется CYP3A у пациентов, одновременно принимающих кларитромицин.

Такие лекарственные средства или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A -изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не является полным. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующихся другим изоферментом системы цитохрома P450.

#### *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, которые хотя бы частично метаболизируются CYP3A (силденафила, тадалафила и варденафила), поэтому при их совместном применении с кларитромицином, следует учитывать уменьшение дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

#### *Теофиллин, карбамазепин*

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ( $p < 0,05$ ) 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 у пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции подавления CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций тольтероидина. Для таких пациентов снижение дозы тольтероидина может потребоваться в случае его применения 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 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 контроль 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 (таких как сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за состоянием пациента, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

## Другие виды взаимодействий

### *Колхицин*

*Колхицин является субстратом CYP3A и P-гликопротеина (Pgp).* Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и CYP3A кларитромицином может вызвать повышение экспозиции колхицина. Совместное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью противопоказано (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

### *Дигоксин*

Дигоксин считается субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин может подавлять Pgp. При одновременном применении подавления Pgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении сообщали о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, принимавших кларитромицин одновременно 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.

Кларитромицин может препятствовать абсорбции приема зидовудина при одновременном приеме, но этого во многом можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиазину детям не сообщали. Такое взаимодействие маловероятно при инфузии кларитромицина. Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованы сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не метаболизируются CYP3A (например с фенитоином и вальпроатом).

Рекомендуется определение уровней таких лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном применении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

### *Другие ототоксические средства, особенно аминогликозиды*

При одновременном применении кларитромицина с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами, следует проводить мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения (см. Раздел «Особенности применения»).

### Двусторонний влияние лекарственных средств

#### *Атазанавир*

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшение экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% с увеличением AUC атазанавира на 28%. Поскольку

кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам 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 более 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, брадиаритмия и лактоацидоз.

### *Итраконазол*

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. В случае применения итраконазола вместе с кларитромицином пациенты должны находиться под 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), которые являются субстратами и ингибиторами СYP3A, 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 / 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 применять вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. Выше).

## *Верапамил*

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза при совместном применении кларитромицина и верапамила.

### **Особенности применения**

Кларитромицин не следует назначать беременным без тщательной оценки соотношения польза / риск, особенно в I триместре беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется соблюдать осторожность (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

Препарат главным образом выводится печенью. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с нарушениями функции печени и почек средней или тяжелой степени «Способ применения и дозы»).

При применении кларитромицина сообщали о печеночную недостаточность с летальным исходом (см. Раздел «Побочные реакции»), 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 почти всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки, что может привести к чрезмерному росту *Clostridium difficile*. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Необходима тщательная история болезни, 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.

### *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. Одновременное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью 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 лечения.

### *Сердечно-сосудистые события*

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что свидетельствует о риске развития сердечной аритмии и torsades de pointes, наблюдали 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, вызывающие удлинение 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 применении кларитромицина должен 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 случае, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, в случае аллергии), как препарат первого выбора можно применять другие антибиотики, например клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), *acne vulgaris*, рожистого воспаления, и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

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-синдром)), болезнь Геноха-Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

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

#### *Пероральные гипогликемические средства / инсулин*

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных противодиабетических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и / или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендуются тщательный мониторинг уровня глюкозы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Пероральные антикоагулянты*

При совместном 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 постоянно контролировать показатель МЧС и протромбиновое время.

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

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

Пациентам, имеющим повышенную чувствительность к линкомицину или клиндамицину, следует с осторожностью назначать кларитромицин в связи с возможной повышенной чувствительностью к кларитромицину.

Кларитромицин следует с осторожностью применять одновременно с индукторами фермента цитохрома СУРЗА4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Зафиксировано усиление симптомов миастении гравис (*myasthenia gravis*) у пациентов, получавших кларитромицин.

## Сахароза

Препарат содержит сахарозу, поэтому пациенты с редкими наследственными формами непереносимости фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или недостаточностью цукразы-изомальтазы не должны применять этот препарат. Необходимо также учитывать содержание сахарозы, назначая этот препарат пациентам с сахарным диабетом.

### **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**

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. Кларитромицин можно назначать только в исключительных случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кларитромицин проникает в грудное молоко. Кормления грудью, не следует назначать кларитромицин.

### **Способ применения и дозы**

Для лечения немикобактериальных инфекций рекомендуемая доза Фромилид® для детей от 6 месяцев до 12 лет составляет 7,5 мг / кг массы тела 2 раза в сутки, максимальная доза - 500 мг (10 мл) 2 раза в сутки (каждые 12 часов) .

Продолжительность лечения обычно составляет 5-10 дней в зависимости от вида возбудителя и тяжести течения заболевания. Суспензию применять независимо от приема пищи (можно принимать с молоком).

Таблица 1.

Дозировка препарата в зависимости от массы тела ребенка

Масса тела * ребенка (кг)	250 мг / 5 мл (шприц)	Доза, мг
---------------------------------	--------------------------	----------

8-11	1,25 мл 2 раза в сутки ( $\frac{1}{4}$ )	62,5 мг
12-19	2,5 мл 2 раза в сутки ( $\frac{1}{2}$ )	125 мг
20-29	3,75 мл 2 раза в сутки ( $\frac{3}{4}$ )	187,5 мг
30-40	5 мл 2 раза в сутки (1)	250 мг

\* Детям с массой тела до 8 кг дозу необходимо рассчитывать на килограмм массы тела (7,5 мг / кг 2 раза в сутки).

#### Почечная недостаточность

Детям с клиренсом креатинина менее 0,5 мл / с (30 мл / мин) или у которых уровень креатинина в сыворотке крови составляет  $> 290$  мкмоль / л (3,3 мг / 100 мл), дозу следует уменьшить на 50% или удвоить интервал между приемами доз. Лечение должно продолжаться не более 14 дней.

#### Микобактериальные инфекции

Для лечения микобактериальных инфекций рекомендованная для детей доза Фромилид® в форме суспензии составляет от 7,5 до 15 мг / кг массы тела 2 раза в сутки с учетом индивидуальной клинической оценке врачом состояния пациента и тяжести заболевания.

Лечение продолжать, пока наблюдается клиническая эффективность от применения препарата (может потребоваться добавление других антимикобактериальных препаратов).

Таблица 2.

Дозирование для детей с микобактериальной инфекцией, в зависимости от массы тела

Масса тела * ребенка (кг)	Количество суспензии препарата Фромилид® 250 мг / 5 мл (в сутки)	
	7,5 мг / кг 2 раза в сутки	15 мг / кг 2 раза в сутки
8-11	1,25 мл	2,5 мл
12-19	2,5 мл	5 мл
20-29	3,75 мл	7,5 мл
30-40	5 мл	10 мл

\* Детям с массой тела до 8 кг дозу необходимо рассчитывать на килограмм массы тела (7,5-15 мг / кг 2 раза в сутки).

Приготовление суспензии. Суспензия для перорального применения содержит гранулы маленьких размеров, которые не следует разжевывать, поскольку их содержание горький на вкус. Для отмеривания дозы предоставляется шприц для приема внутрь. В одном полном шприце содержится 5 мл суспензии (250 мг кларитромицина). После каждого применения шприц следует промыть водой.

Для приготовления 60 мл суспензии (250 мг / 5 мл) нужно 42 мл очищенной или кипяченой охлажденной воды. Встряхнуть флакон, чтобы разьединить гранулы. Добавить примерно ½ объема необходимого количества воды и тщательно встряхнуть до перехода всех твердых частиц в форму суспензии. Добавить оставшуюся воду, до отметки на флаконе и хорошо встряхнуть. Следует избегать интенсивного и / или длительного встряхивания. Перед каждым применением препарата следует встряхивать флакон для восстановления суспензии.

## **Дети**

Для применения детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, принявший 8 г кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

*Лечение.* Не существует специфического антидота при передозировке. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови. Побочные реакции, сопровождающие передозировки, следует лечить путем немедленного промывания желудка и применение симптоматической терапии.

## **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.

*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>, тромбоцитомия<sup>3</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

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

*Со стороны метаболизма и питания:* анорексия, снижение аппетита, гипогликемия.

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

*Со стороны ЦНС:* дизгевзия (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, аносмия, парестезии.

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

*Со стороны сердца:* остановка сердца<sup>1</sup>, фибрилляция предсердий<sup>1</sup>, удлинение интервала QT, экстрасистоли<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>, носовая кровоточа<sup>2</sup>, эмболия сосудов легенив<sup>1</sup>.

*Со стороны пищеварительного тракта:* диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе, эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба<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 висипанья<sup>3</sup>, кожные побочные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, акне болезнь Геноха-Геноха).

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* мышечные спазми<sup>3</sup>, скелетно-мышечная ригидность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>, рабдомиолиз<sup>2</sup> (по некоторым сообщениям, рабдомиолиз возникал, когда 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:* 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>, нездужанья<sup>4</sup>, горячка<sup>3</sup>, астения, боль в грудях<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, втомлюванистья<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 МЧС, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

1,2,3,4 О 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.

Сообщалось о парестезии, артралгии, ангионевротический отек.

Были очень редкие сообщения о увеит, преимущественно у пациентов, которые одновременно принимали рифабутин. Большинство случаев были обратимыми.

Зафиксировано развитие 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.

Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей подобно таким же у взрослых.

#### Пациенты с нарушениями иммунной системы.

У больных СПИДом и других пациентов с нарушениями 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 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 уровня АЛТ и АСТ. Нечасто возникали одышка, бессонница и сухость во рту. Также сообщали о значительном повышении уровня АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

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

Приготовленную суспензию следует использовать в течение 14 дней при условии хранения в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

Гранулы для приготовления 60 мл (250 мг / 5 мл) суспензии для орального применения в стеклянном флаконе; по 1 флакону в комплекте со шприцем для приема внутрь 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

**Источник инструкции**

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