

Состав

действующее вещество: кларитромицин;

1 таблетка содержит 500 мг кларитромицина;

вспомогательные вещества: натрия альгинат натрия альгинат кальциевый, лактоза, повидон, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, гипромеллоза, железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E 171), пропиленгликоль.

Лекарственная форма

Таблетки с модифицированным высвобождением.

Основные физико-химические свойства: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневатого-желтого цвета с вытесненной буквой «U» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения.

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. 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. Таблетки с модифицированным высвобождением является однородной кристаллической основой, которая при прохождении через желудочно-кишечный тракт обеспечивает пролонгированное высвобождение действующего вещества.

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 вдвое ниже МПК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен относительно *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Исследования *in vitro* показали, что штаммы

Enterobacteriaceae и Pseudomonas, как и грамотрицательные бактерии, не ферментируют лактозу, нечувствительны к кларитромицину.

Микробиология

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

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

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

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

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

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метицилин- и оксацилинрезистентных штаммов стафилококков нечувствительны к кларитромицину.

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 pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Campylobacter spp. и Helicobacter pylori.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный 14-ОН-кларитромицин. Для большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1-2 раза слабее материнскую субстанцию, за исключением Haemophilus influenzae, против которого эффективность метаболита в два раза выше. В условиях *in vitro* и *in vivo* материнская субстанция и ее основной метаболит проявляют или аддитивный или синергический эффект против Haemophilus influenzae в зависимости от штамма микроорганизма.

Фармакокинетика

Кинетика таблеток кларитромицина пролонгированного действия сравнивалась с таковой для таблеток немедленного высвобождения по 250 и 500 мг. Величина абсорбции была эквивалентна при применении эквивалентных доз.

Биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме препарата кумуляции не обнаружено и характер метаболизма в организме человека не меняется.

Здоровые субъекты

После приема кларитромицина, таблеток пролонгированного действия, внутрь после еды по 500 мг в день равновесные максимальные концентрации (C_{max}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови составляли 1,3 и 0,48 мкг/мл соответственно. Период полувыведения препарата и его метаболита составляли соответственно 5,3 и 7,7 часа. После приема 1000 мг кларитромицина пролонгированного действия в сутки (2 таблетки по 500 мг) равновесные максимальные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина составляли в среднем 2,4 мкг/мл и 0,67 мкг/мл соответственно. Период полувыведения препарата и его основного метаболита составляли соответственно 5,8 и 8,9 часа. T_{max} при приеме доз по 500 мг и 1000 мг в день достигался через 6 часов. Равновесные концентрации и 14-ОН-кларитромицина не увеличиваются пропорционально дозе кларитромицина, а период полувыведения кларитромицина и его основного метаболита увеличиваются с повышением дозы. Нелинейный характер фармакокинетики кларитромицина связан с уменьшением образования 14-гидроксилированного и N-деметиленного метаболитов при применении более высоких доз. С мочой выводится около 40% дозы кларитромицина, через кишечник - 30%.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит широко распределяются в тканях и жидкостях организма. После приема содержание кларитромицина в спинномозговой жидкости остается невысоким (1-2% от уровня в сыворотке крови при нормальном состоянии гематоэнцефалического барьера). Концентрация кларитромицина в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Нарушение функции печени.

У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется.

Нарушение функции почек.

При нарушении функции почек увеличиваются минимальные и максимальные концентрации в плазме крови, период полувыведения и площадь под кривой «концентрация/время» кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение с мочой уменьшаются. Степень изменения этих показателей зависит от степени нарушения функции почек - чем тяжелее нарушение, тем более выраженные изменения показателей.

Пациенты пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста уровень кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в крови был выше, а выведение - медленнее по сравнению с таковым у людей молодого возраста. Изменение фармакокинетики у пациентов пожилого возраста связана в первую очередь с нарушением функционального состояния почек, а не с возрастом пациента.

Показания

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами.

- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и т.д.);
- инфекции верхних дыхательных путей (синусит, фарингит и т.д.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, рожа и т.д.).

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), что в значительной степени метаболизируются СУР3А4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение кларитромицина и приема мидазолама (см. разделы «Особенности применения» и «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 (torsade de pointes) (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность;
- одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов СУР3А4) с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазин;
- клиренс креатинина менее 30 мл/мин (поскольку эта форма не позволяет уменьшить дозу ниже 500 мг в сутки).

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 одновременном применении с кларитромицином, что может вызвать удлинение интервала QT и появление аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsade 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 torsade 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, которое привело к клинически значимому 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»).

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 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 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 СУР3А (например флувастатина). Необходим мониторинг пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами СУР3А (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, 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 СУР3А, которые могут быть повышены путем ингибирования СУР3А кларитромицином (см. Также инструкцию по применению соответствующего индуктора СУР3А4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровня рифабутина и снижению уровня кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска развития увеита.

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

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома Р450, 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 отношению к различным бактериям, ожидаемого терапевтического эффекта может быть не достигнуто из-за одновременного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома Р450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялась 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 200 мг ритонавира каждые 8 часов и 500 мг кларитромицина каждые 12 часов приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. *S*_{max} кларитромицина повышалась на 31%, *C*_{min} - на 182% и АUC - на 77% при одновременном применении ритонавира. Определялось полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна 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% 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.

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.

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

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

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

СУРЗА-связанные взаимодействия

Одновременное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУРЗА, и препарата, главным образом метаболизируемого 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, метаболизируемого СУРЗА у пациентов, одновременно принимающих кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУРЗА изоферментом: алпразолам, 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 (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола (C_{max} , AUC₀₋₂₄, $t_{1/2}$ 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

Совместное назначение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом, которые как минимум частично метаболизируются CYP3A, скорее всего приведет к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

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. Для таких пациентов снижение дозы тольтероидина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например альпразолам, мидазолам, триазолам)

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после введения и в 7 раз после перорального применения мидазолама. Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательное наблюдение за состоянием пациента для своевременного корректирования 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.

Существуют 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 усиления фармакологических эффектов со стороны центральной нервной системы.

Другие виды взаимодействий

Колхицин

Колхицин является субстратом СУРЗА и Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны подавлять СУРЗА и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и СУРЗА кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин может подавлять Pgp. При одновременном применении подавления Pgp 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 летальной 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; этого в значительной степени можно избежать, соблюдая 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиинозина детям не сообщали. Такое взаимодействие маловероятно при назначении кларитромицина для внутривенного введения.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованы сообщения о взаимодействии ингибиторов СУРЗА, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируются СУРЗА (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 более 1 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 СYP3A, 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 с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы 3 раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению AUC равновесного состояния на 177% и C_{max} на 187% по сравнению с применением только саквинавира. При этом AUC и C_{max}

кларитромицина увеличивались примерно на 40% по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в корректировке доз, если оба лекарственных средства применять одновременно в течении 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. Если саквинавир применять вместе с ритонавиром, необходимо учесть возможное влияние ритонавира на кларитромицин (см. Выше).

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»).

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 «Противопоказания»).

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. В некоторых случаях 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.

Выводится печенью и почками. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с нарушением функции печени, со средним или тяжелой степенью нарушения функции почек.

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 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 способствуют удлинению 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 пенициллинами.

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

Кларитромицин следует применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. 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.

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

Пероральные гипогликемические средства/Инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных противодиабетических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендуемый 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 часто контролировать показатель МЧС и протромбиновое время.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

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 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»).

Вспомогательные вещества

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

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

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

Кларитромицин противопоказан кормящим грудью.

Способ применения и дозы

Применять внутрь во время приема пищи, не разжевывая, запивая водой.

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг (1 таблетка) каждые 24 ч, при тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг (2 таблетки) каждые 24 часа.

Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6-14 дней терапии.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью эту форму препарата не применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), поскольку она не позволяет адекватно уменьшить дозу.

Таким пациентам следует применять таблетки кларитромицина немедленного высвобождения (Фромилид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг или 500 мг). Для пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) дозу снижать на 50% до максимальной кларитромицина - 1 таблетка пролонгированного действия в сутки.

Дети

Применение таблеток кларитромицина детям до 12 лет не изучали. Таким пациентам следует применять кларитромицин в форме суспензии.

Передозировка

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

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировки, следует лечить с помощью немедленного промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в других макролидов, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно меняли уровень кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Частыми и общими побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей является боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение вкуса. Кларитромицин может вызывать функциональные желудочно-желудочные расстройства.

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.

С осторожностью применять кларитромицин с триазоламом из-за риска возникновения нарушений со стороны центральной нервной системы (например сонливость и спутанность сознания).

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

Инфекции и инвазии: целлюлит (1), кандидоз ротовой полости, гастроэнтерит (2), инфекция (3), вагинальная инфекция; псевдомембранозный колит, рожистое воспаление, эритразма.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения (4), тромбоцитемия (3), эозинофилия (4), агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилактикоидные реакции (1), гиперчувствительность.

Со стороны метаболизма и питания: анорексия, снижение аппетита, гипогликемия (5).

Со стороны психики: бессонница, тревожность, нервозность (3), вскрикивания (3), психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны ЦНС: дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, извращение вкуса, потеря сознания (1), дискинезия (1), 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 (1), фибрилляция предсердий (1), удлинение интервала QT, экстрасистолы (1), сердцебиение, пируэт желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия.

Со стороны сосудов: вазодилатация (1), кровоизлияние.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: астма (1), носовое кровотечение (2), эмболия сосудов легких (1).

Со стороны пищеварительной системы: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе, эзофагит (1), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (2), гастрит, прокталгия (2), стоматит, глоссит, вздутие живота (4), 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 (4), гепатит (4), повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ (4), печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гипергидроз, буллезный дерматит (1), зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь (3), кожные побочные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)), акне, болезнь Геноха-Геноха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные спазмы (3), скелетно-мышечная ригидность (1), миалгия (2), рабдомиолиз (2) (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли одновременно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом), миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: повышение креатинина крови (1), повышение мочевины (1), почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и место введения: флебит в месте введения (1), боль, воспаление в месте введения (1), недомогание (4), лихорадка (3), астения, боль в груди (4), озноб (4), утомляемость (4).

Лабораторные исследования: изменение соотношения альбумин-глобулин (1), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови (4), повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови (4), повышение международного нормализованного соотношения, 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.

Описание отдельных побочных реакций

Сообщалось про артралгию, ангионевротический отек, анафилактические реакции и парестезии.

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

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности, особенно у пациентов пожилого возраста (см. Раздел «Особенности применения»).

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, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Также возникали одышка, бессонница и сухость во рту, значительное повышение уровня АЛТ и АСТ и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, повышение содержания мочевины.

Тип тяжести побочных реакций у детей будут таким же, как и у взрослых.

Отчет о подозреваемых побочных реакции

Отчет о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношение между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место.

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](#).