МИНЗДРАВ РОССИИ
№015373/01-060315
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КЛАРБАКТ®

CLARBACT®

Регистрационный номер:

Торговое название: Кларбакт®

Международное непатентованное название: кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой

Состав:

Каждая таблетка покрытая оболочкой содержит:

Активное вещество: кларитромицин - 250 / 500 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая- 175,77/203,92 мг, крахмал кукурузный- 33,60/- мг, крахмал прежелатинизированный - 35,00/70,00 мг, поливинилпирролидон (PVPK-30) - 7,50/9,45 мг, тальк - 9,60/12,60 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 11,20/12,60 мг, кремния диоксид коллоидный- 4,80/6,30 мг, кислота стеариновая- 9,60/12,60 мг, магния стеарат- 4,80/6,30 мг.

Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза -5,69/7,27 мг, титана диоксид - 4,70/6,27 мг, тальк - 2,18/3,00 мг, полиэтиленгликоль 6000- 1,51/2,00 мг, ароматизатор лимонный - 0,30/0,50 мг, порошок мяты перечной- 3,63/5,00 мг, метиленхлорид, спирт изопропиловый.

Описание:

Таблетки капсуловидной формы, покрытые оболочкой от белого до почти белого цвета, с делительной риской на одной стороне.

Вид таблетки на изломе: ядро белого или почти белого цвета, покрытое оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-макролид.

Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении, как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин *in vitro* высоко эффективен в отношении *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.* Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori,* данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.,* также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как *in vitro,* так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению».

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) - комплекс, включающий: Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.*

Продукция бета-лактамаз не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность *H.pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H.pylori,* выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pylori,* у 2-х - штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H.pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Streptococci (группы C, F, G)

Viridans group streptococci

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаэробные грамположительные микроорганизмы

Clostridim perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bacteroides melaninogenicus

Спирохеты

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Кампилобактерии

Campilobacter jejuni

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин).

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H.influenzae,* в отношении которого эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H.influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Фармакокинетика

Кларитромицин хорошо и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность составляет около 50 % . При многократном приеме дозы препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата увеличивал биодоступность препарата в среднем на 25 %. Кларитромицин может применяться до еды или во время еды.

Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70 % в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41%, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

Кларитромицин и метаболит кларитромицина 14-ОН кларитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма. Благодаря высокой внутриклеточной концентрации, в тканях достигается концентрация, превышающая концентрацию в плазме крови. Наиболее высокие концентрации обнаруживались в печени и легких.

При применении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки максимальная равновесная концентрация (C_{ssmax}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась через 2-3 дня и составляла 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина и его основного метаболита составил 3-4 часа и 5-6 часов соответственно.

При применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки C_{ssmax} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась после приема 5-ой дозы и составила в среднем 2,7-2,9 мкг/мл и 0,88-0,83 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 4,5-4,8 часа и 6,9-8,7 часа соответственно. C_{ssmax} 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилированных продуктов при высоких дозировках указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозировках.

Почками выводится около 37,9% после перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг и 46% после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечником выводится около 40,2% и 29,1% соответственно.

Нарушения функции печени

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушениями функционального состояния печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у пациентов данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек увеличиваются максимальная (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min}) кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако, после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина, не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, применявших кларитромицин в обычных дозах (500 мг два раза в сутки), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут или 2000 мг/сут в два приема, равновесные значения C_{max} обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5-10 мкг/мл соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентрации в плазме и удлинение периода полувыведения при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой кларитромицина.

Комбинированное лечение с омепразолом

Кларитромицин, по 500 мг 3 раза в сутки, в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сутки способствует увеличению $T_{1/2}$ и AUC_{0-24} омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с получавшими один омепразол, наблюдалось повышение на 89 % AUC_{0-24} и на 34 % $T_{1/2}$ омепразола. У кларитромицина C_{max}, C_{min} и $AUC_{0-\infty}$ увеличивались, соответственно, на 10 %, 27 % и 15 % по сравнению с данными, когда применялся только кларитромицин без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой желудка через 6 ч после приема в группе, получавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые, по сравнению с получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приема 2-х препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare;*

- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*;

- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium (MAC)*, ВИЧ-инфицированным пациентам с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 $мм^3$;

- эрадикация *H.pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;

- одонтогенные инфекции.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кларитромицину, эритромицину и другим макролидам, а также к компонентам препарата;
- одновременный прием кларитромицина с цизапридом, пимозидом, астемизолом, терфенадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).
- одновременный прием кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием кларитромицина с колхицином;
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- удлинение интервала QT в анамнезе, желудочковая аритмия или желудочковая тахикардия типа «пируэт»;
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска развития миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);

- порфирия;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность использования кларитромицина во время беременности и грудного вскармливания не установлена. Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Кларитромицин выводится вместе с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет - по 250 мг кларитромицина 2 раза в сутки. В случае более тяжелого течения инфекции дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки. Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза:

При микобактериальных инфекциях рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки.

Лечение диссеминированных MAC инфекций у пациентов со СПИД следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая эффективность. Кларитромицин следует применять в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей. Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач.

Для профилактики инфекций, вызванных MAC:

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых - 500 мг 2 раза в сутки.

При одонтогенных инфекциях доза кларитромицина составляет 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

Для эрадикации H. pylori.

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией *H. pylori*, кларитромицин можно применять по 500 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7-14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции *H. pylori*.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы

кларитромицина, т.е. 250 мг 1 раз в сутки или, при более тяжелых инфекциях, по 250 мг 2 раза в сутки. Лечение таких пациентов продолжают не более 14 дней.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью тяжелой степени необходима корректировка дозы. В целом, пациенты пожилого возраста могут быть более подвержены таким эффектам, как тахикардия типа «пируэт», аритмия, чем молодые пациенты.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов):

очень часто (>1/10),

часто (> 1/100 - <1/10),

нечасто (> 1/1000 - <1/100)

неизвестно (побочные реакции из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции

Нечасто: гиперчувствительность, зуд, крапивница.

Неизвестно: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница.

Нечасто: головокружение, сонливость, тремор, беспокойство.

Неизвестно: судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных покровов

Часто: интенсивное потоотделение.

Неизвестно: акне, геморрагии.

Со стороны мочевыделительной системы

Неизвестно: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Неизвестно: миопатия.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота.

Нечасто: гастрит, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, холестаз, гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный.

Неизвестно: острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Со стороны органов чувств

Часто: дисгевзия, извращение вкуса.

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

Неизвестно: глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, трепетание предсердий.

Неизвестно: желудочковая тахикардия, в том числе типа "пируэт".

Лабораторные показатели

Часто: отклонение в печеночной пробе.

Нечасто: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, повышение активности в крови: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Неизвестно: агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Общие расстройства

Нечасто: недомогание, астения, боль в грудной клетке, озноб, утомляемость.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: кандидоз.

Неизвестно: псевдомембранозный колит, рожа.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в

области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость слизистой оболочки полости рта.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

Передозировка

Симптомы: прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в плазме, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином, астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к увеличению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Противопоказания»).

Алкалоиды спорыньи

При совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином сообщалось о возможности следующих эффектов, связанных с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное применение

кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Совместный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их плазменные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина, следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). В случае необходимости совместного приема, рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, который может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение плазменной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина

- метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов изоферментов цитохрома Р450.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (МАС), может меняться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Сообщалось, что совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{ssmin}) и AUC на 33 % и 18 %, соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Сообщалось, что проведенное фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31 %, C_{min} увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует совместно применять с кларитромицином в дозах, превышающих

1 г/день.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид).

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT, а также следует контролировать плазменные концентрации этих препаратов.

Сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном применении кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. На фоне одновременного приема кларитромицина и некоторых гипогликемических препаратов (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может иметь место ингибирование изофермента CYP3A кларитромицином, результатом чего может стать гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить, или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируются этим изоферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг плазменных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам,

взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома Р450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Омепразол

При исследовании кларитромицина (по 500 мг каждые 8 часов) у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно) сообщалось, что равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены; C_{max}, AUC_{0-24} и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно. Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

При совместном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через изофермент 2D6 цитохрома Р450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в плазме. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпрозолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Одновременны приема кларитромицина с мидазоламомдля перорального применения противопоказан. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином. При совместном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействия с другими препаратами

Аминогликозиды

При одновременном применении кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функцию вестибулярного и слухового аппаратов как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика, P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды ингибируют изофермент CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Сообщалось о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Совместный

прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению плазменной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались значительные клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Зидовудин

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина, с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их плазменных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов.

Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшения его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %. У пациентов с КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Сообщалось, что одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 % соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинарином/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

Гепатотоксичность

При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение активности «печеночных» ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов в плазме крови.

Удлинение интервала QT

Применение кларитромицина связывают с удлинением интервала QT, в редких случаях отмечалось также возникновение аритмии. Имеются спонтанные сообщения о случаях возникновения тахикардии типа «пируэт» у пациентов, принимавших кларитромицин. Имеются сообщения о летальных исходах. Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT. В целом, пациенты пожилого возраста могут быть более подвержены таким эффектам, как удлинение интервала QT под действием кларитромицина.

Пневмония

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, очень важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует назначать в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes.* При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), заболеваниях *acne vulgaris* и рожа, а так же в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

Диарея, вызванная Clostridium difficile

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), тяжесть которой может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile.*

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию CDAD. Гипертоксин, который продуцируют штаммы *C. difficile*, приводит к росту показателей заболеваемости и смертности. Может возникнуть необходимость проведения колэктомии. CDAD необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом, поскольку описывались случаи развития CDAD через 2 месяца после приема антибиотиков.

В случае подозрения или подтверждения наличия CDAD терапию кларитромицином прекращают. Необходимо проведение терапии, направленной на восполнение потери жидкости и электролитного баланса; питание, обогащенное белком; лечение антибиотиками, к которым чувствительны штаммы *C. difficile* и обследование у хирурга, исходя из клинических показаний. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Реакции гиперчувствительности

В случае возникновения острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Также необходимо принимать во внимание возможность развития перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность появления головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации при применении данного препарата.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой 250 мг и 500 мг.

По 4 или 10 таблеток в блистеры из фольги алюминиевой /ПВХ.

1 блистер по 10 таблеток или 1, 7 или 10 блистеров по 4 таблетки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре ниже 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

<<логотип фирмы (на английском языке)>>

Владелец регистрационного удостоверения

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия

48, Кандивли Индастриал Эстейт, Кандивли (Вест), Мумбай 400 067, Индия

48, Kandivli Industrial Estate, Kandivli (West), Mumbai 400 067, India

Адрес места производства

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия

а/я Седжавта, округ Ратлам 457002, штат Мадхья Прадеш, Индия

P.O. Sejavta, District Ratlam 457002, M.P., India

Претензии потребителей направлять в адрес Представительства в Российской Федерации:

121609, г. Москва, Рублевское шоссе, д.36, корп.2, офис 233-235

Тел.: (495) 415-43-04/09

Факс: (495) 415-43-90

Менеджер по регистрации ЛС
компании Ипка Лабораториз Лимитед



Моренкова М.А.